

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Briviact 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Briviact 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Briviact 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Briviact 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
Briviact 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Briviact 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg brivarasetamia.

Briviact 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg brivarasetamia.

Briviact 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg brivarasetamia.

Briviact 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg brivarasetamia.

Briviact 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg brivarasetamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Briviact 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi 10 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 88 mg laktoosia.

Briviact 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi 25 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 94 mg laktoosia.

Briviact 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi 50 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 189 mg laktoosia.

Briviact 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi 75 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 283 mg laktoosia.

Briviact 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Yksi 100 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 377 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti)

Briviact 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 6,5 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”u10”.

Briviact 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Harmaa, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jonka mitat ovat 8,9 mm x 5,0 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”u25”.

Briviact 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Keltainen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jonka mitat ovat 11,7 mm x 6,6 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”u50”.

Briviact 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

Purppuranvärinen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jonka mitat ovat 13,0 mm x 7,3 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”u75”.

Briviact 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Vihertävänharmaa, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jonka mitat ovat 14,5 mm x 8,1 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”u100”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Briviact on tarkoitettu lisälääkkeeksi paikallisalkuisten toissijaisesti yleistyvien tai yleistymättömien kohtausten hoitoon epilepsiaa sairastaville aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaalle lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Lääkäri valitsee sopivimman lääkemuodon ja vahvuuden potilaan painon ja annoksen perusteella.

Yhteenveto suositellusta annostuksesta aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaalle lapsille on seuraavassa taulukossa. Annos otetaan kahteen yhtä suureen annokseen jaettuna noin 12 tunnin välein.

Suosittelun aloitusannos	Suosittelun ylläpitoannos	Terapeuttinen annosalue*
<u>Nuoret ja lapset, jotka painavat vähintään 50 kg, sekä aikuiset</u>		
50 mg/vrk (tai 100 mg/vrk)**	100 mg/vrk	50–200 mg/vrk
<u>Nuoret ja lapset, jotka painavat vähintään 20 kg, mutta alle 50 kg</u>		
1 mg/kg/vrk (korkeintaan 2 mg/kg/vrk)**	2 mg/kg/vrk	1–4 mg/kg/vrk
<u>Lapset, jotka painavat vähintään 10 kg, mutta alle 20 kg</u>		
1 mg/kg/vrk (korkeintaan 2,5 mg/kg/vrk)**	2,5 mg/kg/vrk	1–5 mg/kg/vrk

* Annosta voi muuttaa potilaan yksilöllisen vasteen mukaan tällä tehokkaalla annosalueella.

** Mikäli lääkäri pitää sitä tarpeellisenä kohtausten saamiseksi hallintaan.

Aikuiset

Suosittelut aloitusannos on joko 50 mg/vrk tai 100 mg/vrk sen mukaan, millaiseksi lääkäri arvioi kohtausten vähentämistarpeen verrattuna mahdollisiin haittavaikutuksiin. Annosta voi muuttaa potilaan yksilöllisen vasteen ja hoidon siedettävyyden mukaan tehokkaalla annosvälillä 50–200 mg/vrk.

Vähintään 50 kg painavat lapset ja nuoret

Suosittelut aloitusannos on 50 mg/vrk. Brivarasetaamihoito voidaan aloittaa myös annoksella 100 mg/vrk, jos lääkäri pitää sitä tarpeellisenä kohtausten saamiseksi hallintaan. Suositeltu ylläpitoannos on 100 mg/vrk. Annosta voidaan säätää potilaan yksilöllisen vasteen perusteella tehokkaalla annosalueella 50–200 mg/vrk.

Vähintään 20 kg, mutta alle 50 kg painavat lapset ja nuoret

Suosittelut aloitusannos on 1 mg/kg/vrk. Brivarasetaamihoito voidaan aloittaa myös annoksella, joka on korkeintaan 2 mg/kg/vrk, jos lääkäri pitää sitä tarpeellisenä kohtausten saamiseksi hallintaan. Suositeltu ylläpitoannos on 2 mg/kg/vrk. Annosta voidaan säätää potilaan yksilöllisen vasteen perusteella tehokkaalla annosalueella 1–4 mg/kg/vrk.

Vähintään 10 kg, mutta alle 20 kg, painavat lapset

Suosittelut aloitusannos on 1 mg/kg/vrk. Brivarasetaamihoito voidaan aloittaa myös annoksella, joka on korkeintaan 2,5 mg/kg/vrk, jos lääkäri pitää sitä tarpeellisenä kohtausten saamiseksi hallintaan. Suositeltu ylläpitoannos on 2,5 mg/kg/vrk. Annosta voidaan säätää potilaan yksilöllisen vasteen perusteella tehokkaalla annosalueella 1–5 mg/kg/vrk.

Annoksen jääminen väliin

Jos potilaalta jää väliin yksi tai useampia annoksia, on suositeltavaa ottaa yksi kerta-annos heti asian muistuessaa mieleen ja seuraava annos tavanomaiseen aikaan joko aamulla tai illalla. Näin saatetaan välttyä plasman brivarasetaamipitoisuuden pienenemiseltä alle tehokkaan pitoisuuden ja tästä johtuvien satunnaisten kohtausten ilmaantuminen.

Hoidon lopettaminen

Jos brivarasetaamihoito on lopetettava vähintään 16-vuotiailla potilailla, suositellaan annoksen asteittaista pienentämistä 50 mg/lla/vrk viikoittain.

Jos brivarasetaamihoito on lopetettava alle 16-vuotiailla potilailla, suositellaan annoksen pienentämistä enintään puolella annoksella viikoittain, kunnes annos on 1 mg/kg/vrk (potilaat, joiden paino on alle 50 kg) tai 50 mg/vrk (potilaat, joiden paino on 50 kg tai enemmän).

Kun hoitoa on annettu 1 viikon ajan annoksella 50 mg/vrk, suositellaan tämän jälkeen vielä viimeistä hoitoviikkoa annoksella 20 mg/vrk.

Eritryisryhmät

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäälle potilaalle (ks. kohta 5.2).

Kliininen kokemus valmisteiden käytöstä vähintään 65-vuotiaille potilaille on vähäistä.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaalle, jolla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Tietojen puuttumisen vuoksi brivarasetaamia ei suositella loppuvaiheen munuaistautia sairastavalle potilaalle, joka saa dialyysihoitoa. Aikuisista saatujen tietojen perusteella annosta ei tarvitse muuttaa lapsipotilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista lapsipotilaista ei ole kliinisiä tietoja saatavilla.

Maksan vajaatoiminta

Altistus brivarasetaamille suureni aikuispotilaissa, joilla oli pitkäaikainen maksasairaus.

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan seuraavia annosmuutoksia maksan vajaatoiminnan vaikeusasteesta riippumatta. Annos otetaan kahteen annokseen jaettuna noin 12 tunnin välein (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Maksan vajaatoimintaa sairastavista lapsipotilaista ei ole kliinisiä tietoja saatavilla.

Ikä ja paino	Suosittelun aloitusannos	Suurin suositeltu vuorokausiannos
Nuoret ja lapset, jotka painavat vähintään 50 kg, sekä aikuiset	50 mg/vrk	150 mg/vrk
Nuoret ja lapset, jotka painavat vähintään 20 kg, mutta alle 50 kg	1 mg/kg/vrk	3 mg/kg/vrk
Lapset, jotka painavat vähintään 10 kg, mutta alle 20 kg	1 mg/kg/vrk	4 mg/kg/vrk

Alle 2-vuotiaat pediatriiset potilaat

Brivarasetamin tehoa alle 2-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, mutta annostusta koskevia suosituksia ei voida antaa.

Antotapa

Kalvopäällysteiset Briviact-tabletit on nieltävä suun kautta kokonaisina nesteen kera. Tabletit voi ottaa joko ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2). Jos potilas ei pysty nielemään tabletteja kokonaisina tai jos kokonaisista tableteista ei pystytä muodostamaan potilaan tarvitsemaa annosta, on käytettävä Briviact 10 mg/ml oraaliuosta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muille pyrrolidonijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Itsetuhoajatukset ja -käyttäytyminen

Epilepsialääkkeiden, myös brivarasetamin, käyttäjillä on ilmoitettu itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä lääkkeen käyttötarkoituksesta riippumatta. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen kliinisten epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismia ei tunneta, eikä lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois brivarasetamin käyttäjillä.

Potilaita tulee seurata itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli itsetuhoajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy. Ks. myös kohdasta 4.8 lapsipotilaita koskevat tiedot.

Maksan vajaatoiminta

Kliiniset tiedot brivarasetamin käytöstä potilaalle, jolla on entuudestaan maksan vajaatoiminta, ovat vähäisiä. Annoksen muuttamista suositellaan maksan vajaatoimintapotilaalle (ks. kohta 4.2).

Vaikeat ihoreaktiot (SCAR)

Vaikeita ihoreaktioita (SCAR), mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan, on raportoitu brivarasetamihoitoon yhteydessä. Potilaalle on kerrottava lääkkeen määräämisen yhteydessä ihoreaktioiden oireista ja löydöksistä, ja potilasta on seurattava tarkoin niiden varalta. Jos näihin reaktioihin viittaavia oireita ja löydöksiä ilmenee,

brivarasetaamihoito on lopetettava välittömästi ja sen sijaan on harkittava jotakin vaihtoehtoisia hoitoa.

Apuaineet

Laktoosi-intoleranssi

Kalvopäällysteiset Briviact-tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natriumsisältö

Kalvopäällysteiset Briviact-tabletit sisältävät alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli niiden voidaan sanoa olevan ”natriumittomia”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Virallisia yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisille.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikainen levetirasetaamihoito

Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistuneiden lukumäärä oli tosin pieni, brivarasetaamista ei havaittu olevan hyötyä lumelääkkeeseen verrattuna potilaille, jotka ottivat samanaikaisesti levetirasetaamia. Mitään uusia turvallisuuteen tai siedettävyyteen vaikuttavia seikkoja ei havaittu (ks. kohta 5.1).

Yhteisvaikutus alkoholin kanssa

Farmakokineettisessä ja farmakodynaamisessa yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa terveille tutkittaville annettiin 200 mg brivarasetaamia kerta-annoksena ja 0,6 g/l etanolia jatkuvana infuusiona, ei ilmennyt farmakokineettistä yhteisvaikutusta, mutta brivarasetaami noin kaksinkertaisti alkoholin vaikutuksen psykomotoriseen toimintaan, tarkkaavuuteen ja muistiin. Brivarasetaamin ja alkoholin samanaikaista käyttöä ei suositella.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset brivarasetaamin farmakokinetiikkaan

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että brivarasetaamiin liittyvä yhteisvaikutusten mahdollisuus on pieni. Brivarasetaami metaboloituu pääasiassa hydrolysoitumalla CYP:stä riippumattomasti. Se metaboloituu myös CYP2C19-välitteisesti hydroksyloitumalla (ks. kohta 5.2).

Voimakkaiden CYP2C19:n estäjien (esim. flukonatsoli, fluvoksamiini) samanaikainen anto voi suurentaa plasman brivarasetaamipitoisuutta, mutta kliinisesti merkityksellisen CYP2C19-välitteisen yhteisvaikutuksen riskiä pidetään pienenä. Saatavilla olevien vähäisten kliinisten tietojen perusteella on näyttöä siitä, että samanaikainen kannabidiolin antaminen saattaa lisätä brivarasetaamin pitoisuutta plasmassa, mahdollisesti CYP2C19-eston kautta, mutta sen kliininen merkittävyys on epävarmaa.

Rifampisiini

Entsyymejä voimakkaasti indusoivan rifampisiinin samanaikainen anto (600 mg/vrk 5 päivän ajan) terveille tutkittaville pienensi brivarasetaamin AUC (plasman pitoisuus-aikakuvaajan alle jäävää pinta-alaa) -arvoa 45 %. Lääkettä määrävän lääkärin on harkittava brivarasetaamiannoksen muuttamista potilaalle, jolle aloitetaan rifampisiinihoito tai jonka rifampisiinihoito lopetetaan.

Entsyymejä voimakkaasti indusoivat epilepsialääkkeet

Entsyymejä voimakkaasti indusoivien epilepsialääkkeiden (karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini) samanaikainen anto pienentää plasman brivarasetaamipitoisuutta, mutta annosta ei tarvitse muuttaa (ks. taulukko 1).

Muut entsyymejä indusoivat epilepsialääkkeet

Myös muut entsyymejä voimakkaasti indusoivat aineet (kuten mäkikuisma [*Hypericum perforatum*]) saattavat pienentää systeemistä brivarasetaamialtistusta. Siksi varovaisuutta on noudatettava mäkikuismahoidon aloittamisessa ja lopettamisessa.

Brivarasetaamin vaikutukset muihin lääkeaineisiin

Kun brivarasetaamiannos oli joko 50 mg/vrk tai 150 mg/vrk, se ei vaikuttanut (CYP3A4-välitteisesti metaboloituvan) midatsolaamin AUC-arvoon. Kliinisesti merkityksellisten CYP3A4-yhteisvaikutusten riskiä pidetään pienenä.

In vitro -tutkimusten mukaan brivarasetaami estää CYP450-isoformeja, lukuun ottamatta CYP2C19:ää, joko vain vähän tai ei lainkaan. Brivarasetaami saattaa suurentaa CYP2C19-välitteisesti metaboloituvien lääkeaineiden (esim. lansopratsolin, omepratsolin, diatsepaamin) pitoisuutta plasmassa. *In vitro* -tutkimuksissa brivarasetaami ei indusoinut CYP1A1/2-entsyymejä mutta indusoi CYP3A4:ää ja CYP2B6:ta. CYP3A4:n indusointia ei todettu *in vivo* (ks. edellä midatsolaamia koskeva tieto). CYP2B6:n indusointia ei ole tutkittu *in vivo*, ja brivarasetaami saattaa pienentää CYP2B6-välitteisesti metaboloituvien lääkeaineiden (esim. efavirentsin) pitoisuutta plasmassa. *In vitro* -yhteisvaikutustutkimuksissa, joissa selvitettiin kuljettajaproteiineihin mahdollisesti kohdistuvia estovaikutuksia, todettiin, ettei kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia ollut, lukuun ottamatta OAT3:a. Brivarasetaamin IC₅₀-arvo (pitoisuus, jolla puolet reaktiosta estyy) OAT3:n estossa *in vitro* on 42 kertaa suurempi kuin kliinisellä enimmäisannoksella saavutettava C_{max}-arvo. Brivarasetaamiannos 200 mg/vrk saattaa suurentaa OAT3:n kuljettamien lääkeaineiden pitoisuutta plasmassa.

Epilepsialääkkeet

Brivarasetaamin (50–200 mg/vrk) ja muiden epilepsialääkkeiden mahdollisia yhteisvaikutuksia on selvitetty analyysissa, jossa yhdistettiin plasman lääkepitoisuusmääritysten tulokset kaikista toisen ja kolmannen vaiheen tutkimuksista, toisen ja kolmannen vaiheen lumekontrolloitujen kliinisten tutkimusten populaatiofarmakokineettisestä analyysistä sekä erityisistä lääke-lääkeyhteisvaikutuksia selvittäneistä yhteisvaikutustutkimuksista (tutkitut epilepsialääkkeet: karbamatsepiini, lamotrigiini, fenytoiini ja topiramaatti). Taulukossa 1 on tiivistelmä yhteisvaikutusten vaikutuksesta plasman pitoisuuteen (↑ = suurenee, ↓ = pienenee, AUC = plasman pitoisuus-aikakuvaajan alle jäävä pinta-ala, C_{max} = todettu enimmäispitoisuus).

Taulukko 1: Farmakokineettiset yhteisvaikutukset brivarasetaamin ja muiden epilepsialääkkeiden välillä

Samanaikaisesti annettu epilepsialääke	Epilepsialääkkeen vaikutus plasman brivarasetaamipitoisuuteen	Brivarasetaamin vaikutus plasman epilepsialääkepitoisuuteen
Karbamatsepiini	AUC 29 % ↓ C _{max} 13 % ↓ Annosta ei tarvitse muuttaa	Karbamatsepiini – ei vaikutusta Karbamatsepiiniepoksidi ↑ (ks. teksti jäljempänä) Annosta ei tarvitse muuttaa
Klobatsaami	Ei tietoa saatavana	Ei vaikutusta
Klonatsepaami	Ei tietoa saatavana	Ei vaikutusta
Lakosamidi	Ei tietoa saatavana	Ei vaikutusta
Lamotrigiini	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta
Levetirasetaami	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta
Okskarbatsepiini	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta (monohydroksijohdos, MHD)
Fenobarbitaali	AUC 19 % ↓ Annosta ei tarvitse muuttaa	Ei vaikutusta
Fenytoiini	AUC 21 % ↓ Annosta ei tarvitse muuttaa	Ei vaikutusta ^a AUC 20 % ↑ ^a C _{max} 20 % ↑
Pregabaliini	Ei tietoa saatavana	Ei vaikutusta

Topiramaatti	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta
Valproiinihappo	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta
Tsonisamidi	Ei tietoa saatavana	Ei vaikutusta

^aperustuu tutkimukseen, jossa brivarasetamia annettiin supratherapeuttisena annoksena 400 mg/vrk.

Karbamatsepiini

Brivarasetami estää epoksidihydrolaasia kohtalaisesti ja palautuvasti, jolloin karbamatsepiinin aktiivisen metaboliitin, karbamatsepiiniepoksidin, pitoisuus suurenee. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa plasman karbamatsepiiniepoksidipitoisuus suureni keskimäärin 37 % brivarasetamiannoksella 50 mg/vrk, 62 % annoksella 100 mg/vrk ja 98 % annoksella 200 mg/vrk vain hieman vaihdellen. Turvallisuuteen liittyviä riskejä ei havaittu. Brivarasetami ja valproaatti eivät vaikuttaneet karbamatsepiiniepoksidin AUC-arvoon additiivisesti.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Brivarasetamin (100 mg/vrk) samanaikainen anto etinyyliestradiolia (0,03 mg) ja levonorgestreeliä (0,15 mg) sisältävän suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen kanssa ei vaikuttanut kummankaan aineen farmakokinetiikkaan. Kun brivarasetamia annettiin 400 mg/vrk (kaksinkertainen annos suositeltuun enimmäisvuorokausiannokseen verrattuna) yhdessä etinyyliestradiolia (0,03 mg) ja levonorgestreeliä (0,15 mg) sisältävän suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen kanssa, estrogeenin AUC-arvon todettiin pienenevän 27 % ja progestiinin 23 % ilman vaikutusta ovulaation suppressioon. Endogeenisiin merkkiaineisiin lukeutuvien estradiolin, progesteronin, luteinisoivan hormonin (LH), follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) pitoisuus-aikaprofiilit eivät yleensä muuttuneet.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Lääkärin on keskusteltava perhesuunnittelusta ja raskauden ehkäisystä sellaisen brivarasetamia saavan naispotilaan kanssa, joka voi tulla raskaaksi (ks. Raskaus).

Jos nainen päättää tulla raskaaksi, brivarasetamin käyttöä on arvioitava uudelleen huolellisesti.

Raskaus

Epilepsiaan ja epilepsialääkkeisiin yleisesti liittyvä riski

Kaikkien epilepsialääkkeiden osalta on osoitettu, että epämuodostumia esiintyy 2–3 kertaa enemmän hoitoa saaneiden epilepsiaa sairastavien naisten jälkeläisillä kuin yleisväestössä, jossa esiintyvyys on noin 3 %. Epämuodostumien on todettu lisääntyvän hoitoa saavassa potilasjoukossa niillä, jotka käyttävät useita lääkkeitä; ei kuitenkaan tiedetä, missä määrin tämä johtuu hoidosta ja/tai perussairaudesta. Epilepsiahoitojen lopettaminen voi pahentaa sairautta, mikä voisi olla haitallista sekä äidille että sikiölle.

Brivarasetamiin liittyvä riski

On vain vähän tietoa brivarasetamin käytöstä raskaana oleville naisille. Brivarasetamin kulkeutumisesta ihmisen istukan läpi ei ole tietoa, mutta brivarasetamin on osoitettu läpäisevän helposti rotan istukan (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Brivarasetamilla ei todettu mahdollista teratogeenisuutta eläintutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

Brivarasetamia käytettiin kliinisissä tutkimuksissa lisälääkkeenä, ja yhdessä karbamatsepiinin kanssa se suurensi karbamatsepiinin aktiivisen metaboliitin, karbamatsepiiniepoksidin, pitoisuutta annoksen mukaan (ks. kohta 4.5). Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä raskaudessa ei pystytty arvioimaan tietojen riittämättömyyden vuoksi.

Varotoimenä brivarasetamia saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on kliinisesti välttämätöntä (eli jos hyöty äidille on selvästi suurempi kuin mahdollinen riski sikiölle).

Imetys

Brivarasetaami erittyi ihmisen rintamaitoon. On päätettävä lopettaa joko rintaruokinta tai brivarasetaamihoito sen mukaan, mikä on lääkevalmisteen hyöty äidille. Brivarasetaamin ja karbamatsepiinin yhteisannossa karbamatsepiiniepoksidin rintamaitoon erittyvä määrä voi suurentua. Tiedot ovat riittämättömät tämän kliinisen merkityksen arvioimiseksi.

Hedelmällisyys

Saatavilla ei ole tietoa brivarasetaamin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Brivarasetaamihoito ei vaikuttanut rotan hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Brivarasetaamilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Mahdollisten yksilöllisten herkkyyserojen vuoksi joillakin potilailla saattaa ilmetä uneliaisuutta, heitehuimausta ja muita keskushermostoon liittyviä oireita. Potilasta on kehotettava olemaan ajamatta autoa tai käyttämättä muita mahdollisesti vaarallisia koneita, kunnes hän tietää, miten brivarasetaami vaikuttaa hänen kykyynsä suoriutua tällaisista toimista.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Brivarasetaamihoidossa useimmiten (> 10 %) ilmoitetut haittavaikutukset olivat uneliaisuus (14,3 %) ja heitehuimaus (11,0 %). Ne olivat vaikeudeltaan tavallisesti lieviä tai keskivaikeita. Uneliaisuuden ja väsymyksen ilmaantuvuuden ilmoitettiin lisääntyvän annoksen suurenemisen myötä.

Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeytti brivarasetaamin eri annosryhmiin satunnaistetuista potilaista 3,5 % annosryhmässä 50 mg/vrk, 3,4 % annosryhmässä 100 mg/vrk ja 4,0 % annosryhmässä 200 mg/vrk sekä 1,7 % lumelääkeryhmään satunnaistetuista potilaista. Brivarasetaamihoidon lopettamiseen useimmiten johtaneet haittavaikutukset olivat heitehuimaus (0,8 %) ja konvulsio (0,8 %).

Haittavaikutukset taulukoituina

Seuraavassa taulukossa on lueteltu elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheysittäin haittavaikutukset, jotka tunnistettiin kolmen lumelääkekontrolloidun, kiinteällä annoksella tehdyn brivarasetaamitutkimuksen vähintään 16 vuoden ikäiset tutkittavat kattavaa turvallisuustietokantaa koskeneessa katsauksessa ja markkinoille tulon jälkeisistä tiedoista.

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintymistiheyden luokassa vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Infektiot	Yleinen	Influenssa
Veri ja imukudos	Melko harvinainen	Neutropenia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Tyypin I yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahalun heikkeneminen
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Masennus, ahdistuneisuus, unettomuus, ärtyisyys

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
	Melko harvinainen	Itsetuhoajatukset, psykoottinen häiriö, aggressiivisuus, agitaatio
Hermosto	Hyvin yleinen	Heitehuimaus, uneliaisuus
	Yleinen	Konvulsio, kiertohuimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Ylähengitystieinfektiot, yskä
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, ummetus
Iho ja ihonalainen kudος	Tuntematon	Stevens-Johnsonin oireyhtymä ⁽¹⁾
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsymys

⁽¹⁾ Haittavaikutukset on raportoitu markkinoille tulon jälkeen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Neutropeniaa on ilmoitettu 0,5 %:lla (6/1 099) brivarasetaamia saaneista potilaista ja 0 %:lla (0/459) lumelääkettä saaneista potilaista. Näistä tutkittavista neljän neutrofiilimäärä oli pienentynyt alkutilanteessa, ja se pieneni entisestään brivarasetaamihoidon aloittamisen jälkeen. Yksikään näistä kuudesta neutropeniatapauksesta ei ollut vaikea, ei vaatinut erityistä hoitoa eikä johtanut brivarasetaamihoidon keskeyttämiseen. Yhteenkään tapaukseen ei myöskään liittynyt infektiota.

Itsetuhoajatuksia on ilmoitettu 0,3 %:lla (3/1 009) brivarasetaamia saaneista potilaista ja 0,7 %:lla (3/459) lumelääkettä saaneista potilaista. Epilepsiapotilaille tehdyissä lyhytkestoisissa kliinisissä brivarasetaamitutkimuksissa ei ilmennyt yhtään itsemurhaa eikä itsemurhayritystä; näitä molempia on kuitenkin ilmoitettu avoimissa jatkotutkimuksissa (ks. kohta 4.4).

Kliinisen kehitystyön aikana pienellä joukolla brivarasetaamipotilaita (9/3022) on ilmoitettu välittömään (tyypin I) yliherkkyyteen viittaavia reaktioita.

Pediatriset potilaat

Vähintään yhden kuukauden ikäisillä lapsilla todettu brivarasetaamin turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen aikuisilla todetun turvallisuusprofiilin kanssa. Avoimissa, kontrolloimattomissa pitkäkestoisissa tutkimuksissa itsetuhoajatuksia raportoitiin 4,7 %:lla arvioituista vähintään 6-vuotiaista lapsipotilaista (yleisempiä nuorilla); aikuisista niitä esiintyi 2,4 %:lla. Käyttäytymisen häiriöitä esiintyi 24,8 %:lla lapsipotilaista ja 15,1 %:lla aikuisista. Suurin osa tapahtumista oli voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita. Ne eivät olleet vakavia eivätkä johtaneet tutkimuslääkityksen lopettamiseen. Lapsilla on lisäksi ilmoitettu haittavaikutuksena psykomotorista yliaktiivisuutta (4,7 %).

Lapsilla, jotka olivat iältään yhdestä kuukaudesta alle neljään vuoteen, ei tunnistettu spesifistä haittavaikutusprofiilia vanhempiin lapsipotilaiden ikäryhmiin verrattuna. Merkittäviä turvallisuustietoja, jotka viittaisivat tietyn haittavaikutuksen suurempaan ilmaantuvuuteen tässä ikäryhmässä, ei tunnistettu. Koska tietoja on vain vähän saatavilla alle 2-vuotiaista lapsista, brivarasetaamin käyttö ei ole aiheellista tässä ikäryhmässä. Saatavilla on vain vähän kliinistä tietoa vastasyntyneistä.

Iäkkäät

Brivarasetaamin toisen ja kolmannen vaiheen kehitysohjelmaan osallistuneista 130 iäkkästä tutkittavasta (44:llä oli epilepsia) 100 oli 65–74-vuotiaita ja 30 oli 75–84-vuotiaita. Iäkkäiden ja nuorten aikuispotilaiden turvallisuusprofiilit vaikuttaisivat samankaltaisilta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Brivarasetamin yliannostuksesta ihmiselle on vain vähän kliinistä kokemusta. Terveellä tutkittavalla, joka otti brivarasetamia 1 400 mg kerta-annoksena, ilmoitettiin uneliaisuutta ja heitehuimausta. Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu brivarasetamin yliannostuksen yhteydessä markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa: pahoinvointi, kierto- ja huimaus, tasapainohäiriöt, ahdistuneisuus, väsymys/uupumus, ärtyneisyys, aggressiivisuus, unettomuus, masennus ja itsetuhoajatukset. Yleisesti ottaen brivarasetamin yliannostukseen liittyvät haittavaikutukset ovat yhdenmukaisia tunnettujen haittavaikutusten kanssa.

Yliannostuksen hoito

Brivarasetamin yliannostukseen ei ole olemassa spesifistä vastaläkettä. Yliannostusta tulee hoitaa yleisin elintoimintoja tukevin toimin. Koska alle 10 % brivarasetamista erittyy virtsaan, hemodialyysi ei odotettavasti suurennakaan brivarasetamin puhdistumaa merkittävästi (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialäkkeet, muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX23

Vaikutusmekanismi

Brivarasetamin affiniteetti aivojen synaptiseen vesikkeliproteiini 2A:han (SV2A) on voimakasta ja selektiivistä. SV2A on transmembraaninen glykoproteiini, jota on presynaptisella tasolla hermosoluissa ja umpirauhassoluissa. Tämän proteiinin tarkka tehtävä on vielä selvittämättä, mutta sen on osoitettu vaikuttavan hermovälittäjäaineiden eksosytoosiin. Brivarasetamin antikonvulsivisen vaikutusmekanismin arvellaan perustuvan ensisijaisesti brivarasetamin sitoutumiseen SV2A:han.

Kliininen teho ja turvallisuus

Brivarasetamin teho paikallisalkuisten kohtausten lisäläkkeenä on osoitettu kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, joissa käytettiin kiinteää annosta ja joihin osallistuneet tutkittavat olivat vähintään 16-vuotiaita. Päivittäinen brivarasetamiannos oli näissä tutkimuksissa 5–200 mg/vrk. Kaikissa tutkimuksissa oli 8 viikon aloitusjakso ja sitten 12 viikon hoitajakso, jonka aikana annosta ei suurennettu. Tutkimuslääkettä sai 1 558 potilasta, joista 1 099 sai brivarasetamia. Tutkimusten sisäänottoperusteisiin kuuluivat hallitsemattomat paikallisalkuiset kohtaukset huolimatta joko 1:llä tai 2 samanaikaisella epilepsialäkkeellä annettusta hoidosta. Potilailla oli oltava vähintään 8 paikallisalkuista kohtausta aloitusjakson aikana. Kolmannen vaiheen tutkimusten ensisijaiset päätetapahtumat olivat paikallisalkuisten kohtausten esiintymistiheyden prosentuaalinen väheneminen lumelääkkeeseen verrattuna ja vasten (paikallisalkuisten kohtausten esiintymistiheyden väheneminen 50 %:lla alkutilanteesta) saavuttaminen 50 %:lla tutkittavista. Potilaiden tavallisimmin käyttämät epilepsialäkkeet olivat tutkimukseen ottohetkellä karbamatsepiini (40,6 %), lamotrigiini (25,2 %), valproaatti (20,5 %), okskarbatsepiini (16,0 %), topiramaatti (13,5 %),

fenytoiini (10,2 %) ja levetirasetaami (9,8 %). Tehdyissä kolmessa tutkimuksessa kohtaustiheyden mediaani oli alkutilanteessa 9 kohtausta 28:aa päivää kohti. Potilailla oli ollut epilepsia keskimäärin noin 23 vuotta.

Taulukossa 2 on tiivistelmä tehoa koskevista tuloksista. Brivarasetaami oli kaiken kaikkiaan tehokas vähintään 16-vuotiaiden potilaiden paikallisalkuisten kohtausten lisälääkkeenä annoksella 50–200 mg/vrk.

Taulukko 2: Päätulokset, jotka koskevat tehoa paikallisalkuisten kohtausten esiintymistiheyteen 28 päivän aikavälillä

Tutkimus	Lume	Brivarasetaami		
		*Tilastollisesti merkitsevä (p-arvo)		
		50 mg/vrk	100 mg/vrk	200 mg/vrk
Tutkimus N01253⁽¹⁾				
	n = 96	n = 101		
Hoitoon vastanneita 50 %	16,7	32,7* (p = 0,008)	~	~
Prosentuaalinen väheneminen (%) lumelääkkeeseen verrattuna	ei oleellinen	22,0* (p = 0,004)	~	~
Tutkimus N01252⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Hoitoon vastanneita 50 %	20,0	27,3 (p = 0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p = 0,023)	~
Prosentuaalinen väheneminen (%) lumelääkkeeseen verrattuna	ei oleellinen	9,2 (p = 0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p = 0,010)	~
Tutkimus N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
Hoitoon vastanneita 50 %	21,6	~	38,9* (p < 0,001)	37,8* (p < 0,001)
Prosentuaalinen väheneminen (%) lumelääkkeeseen verrattuna	ei oleellinen	~	22,8* (p < 0,001)	23,2* (p < 0,001)

n = satunnaistetut potilaat, jotka saivat vähintään 1 annoksen tutkimuslääkettä

~ Annosta ei tutkittu

* Tilastollisesti merkitsevä

⁽¹⁾ Noin 20 % potilaista sai samanaikaisesti levetirasetaamia.

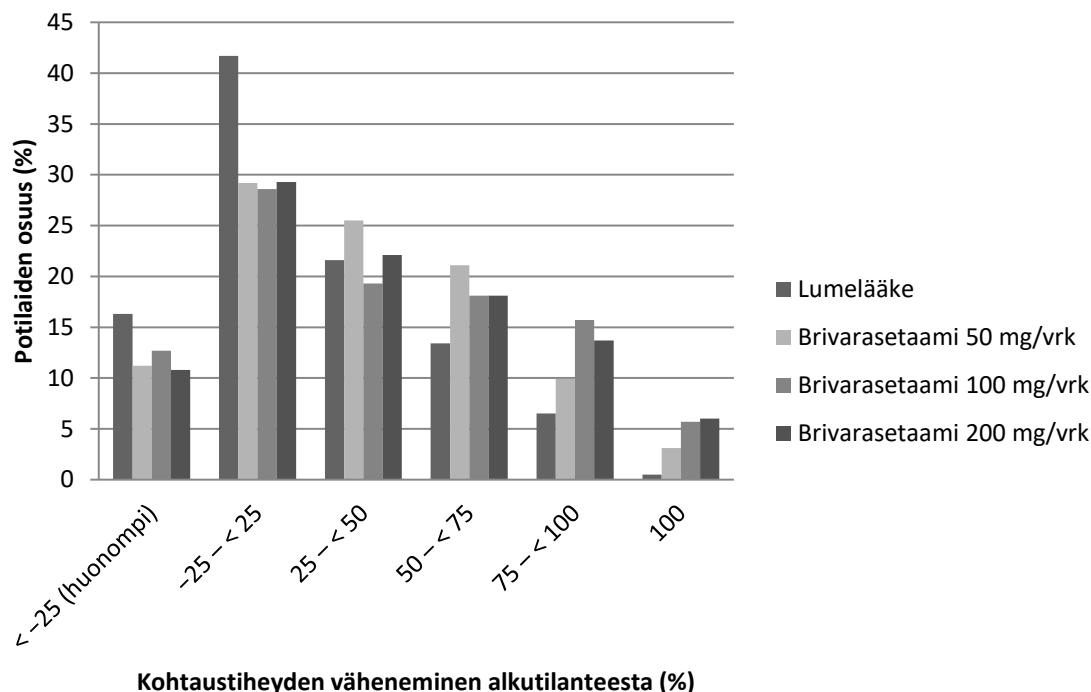
⁽²⁾ N01252-tutkimuksessa ei saavutettu tilastollista merkitsevyyttä ensisijaisen päätetapahtuman suhteen sekventiaalisen tutkimusmenetelmän perusteella. 100 mg:n vuorokausiannos oli nimellisesti merkitsevä.

Kohtaustiheys kliinisissä tutkimuksissa väheni lumelääkkeeseen verrattuna enemmän annoksella 100 mg/vrk kuin annoksella 50 mg/vrk. Brivarasetaamiannosten 50 mg/vrk ja 100 mg/vrk turvallisuusprofiilit olivat samankaltaiset, myös keskushermostoon liittyvien haittatapahtumien ja pitkäaikaiskäytön osalta, lukuun ottamatta uneliaisuuden ja väsymyksen ilmaantuvuuden annoksesta riippuvaista suurenemista.

Kuvassa 1 on potilaiden prosentuaaliset osuudet (pois lukien potilaat, jotka saivat samanaikaisesti levetirasetaamia) sen mukaan, kuinka paljon paikallisalkuiset kohtaukset vähenivät alkutilanteesta

28 päivän aikavälillä kaikissa kolmessa tutkimuksessa. Potilaat, joiden paikallisalkuiset kohtaukset lisääntyivät alkutilanteesta yli 25 %, on esitetty vasemmalla ("huonompi"). Potilaat, joiden paikallisalkuisten kohtausten esiintymistiheys väheni prosentuaalisesti alkutilanteesta, on esitetty neljässä äärimmäisenä oikealla olevassa luokassa. Potilaita, joiden kohtaustiheys väheni vähintään 50 %, oli 20,3 % lumelääkeryhmässä; 34,2 % annosryhmässä 50 mg/vrk; 39,5 % annosryhmässä 100 mg/vrk ja 37,8 % annosryhmässä 200 mg/vrk.

Kuva 1: Potilaiden osuudet (%) kohtaustiheyteen liittyneen vasteen mukaan luokiteltuina brivarasetaamiryhmässä ja lumelääkeryhmässä 12 viikon aikana (koskee kaikkia kolmea kaksoissokkoutettua kliinistä päätutkimusta)



Kolmen kliinisen päätutkimuksen yhdistetyssä analyysissä ei havaittu tehoeroja (mitattuna vasteen saavuttamisena 50 %:lla tutkittavista) annosvälillä 50–200 mg/vrk, silloin kun brivarasetaami annettiin yhdessä indusoivien tai ei-indusoivien epilepsialääkkeiden kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa kohtaukset loppuivat 12 viikon hoitajakson aikana 2,5 %:lla (4/161) potilaista brivarasetaamin annosryhmässä 50 mg/vrk, 5,1 %:lla (17/332) annosryhmässä 100 mg/vrk ja 4,0 %:lla (10/249) annosryhmässä 200 mg/vrk verrattuna 0,5 %:iin (2/418) lumelääkeryhmässä.

Havaintojen mukaan kohtaustiheyden (28 päivän aikavälillä) prosentuaalisen vähenemisen mediaani parani brivarasetaamihoidossa lumelääkkeeseen verrattuna (33,3 %, n = 115) seuraavasti potilailla, joilla oli alkutilanteessa toissijaisesti yleistäviä toonis-kloonisia kohtauksia (kohtaustyyppi IC): 66 %:lla (n = 62) brivarasetaamin annosryhmässä 50 mg/vrk, 61,2 %:lla (n = 100) annosryhmässä 100 mg/vrk ja 82,1 %:lla (n = 75) annosryhmässä 200 mg/vrk.

Brivarasetaamin tehoa yksinään käytettynä ei ole varmistettu. Brivarasetaamia ei suositella käytettäväksi yksinään.

Levetirasetaamihoito

Kahdessa kolmannen vaiheen satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa noin 20 % potilaista sai levetirasetaamia samanaikaisena epilepsialääkkeenä. Tutkittavia oli lukumääräisesti vähän, mutta brivarasetaamihoidosta ei lumelääkkeeseen verrattuna havaittu olevan hyötyä potilaille, jotka saivat samanaikaisesti levetirasetaamia. Tämä saattaa olla osoitus kilpailevasta sitoutumisesta synaptiseen vesikkeliproteiini 2A:han (SV2A). Mitään uusia turvallisuuteen tai siedettävyyteen liittyviä seikkoja ei havaittu.

Kolmannessa tutkimuksessa tutkimussuunnitelman mukainen analyysi osoitti, että brivarasetaamin annoksilla 100 mg/vrk ja 200 mg/vrk on lumelääkkeeseen verrattuna tehoa potilaisiin, jotka olivat altistuneet levetirasetaamille aiemmin. Brivarasetaamin teho näihin potilaisiin havaittiin vähäisemmäksi kuin potilaisiin, jotka eivät olleet altistuneet levetirasetaamille aiemmin; tämä johtui todennäköisesti siitä, että kyseiset potilaat olivat käyttäneet aiemmin useampia epilepsialääkkeitä ja heidän kohtaustiheytensä oli alkutilanteessa suurempi.

Läkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Kolmeen kaksoissokkoutettuun ja lumekontrolloituun kliiniseen päätutkimukseen osallistui 38 iältään 65–80-vuotiasta potilasta. Vaikka tutkimuksista saadut tiedot ovat vähäisiä, teho oli verrattavissa nuoremmilla tutkittavilla saavutettuun tehoon.

Avoimet jatkotutkimukset

Pitkäkestoiisiin avoimiin jatkotutkimuksiin otettiin mukaan kaikista tutkimuksista 81,7 % niistä potilaista, jotka pysyivät satunnaistetuissa tutkimuksissa mukana loppuun asti. Kohtauksettomuus saavutettiin 5,3 %:lla (n = 1 500) potilaista, joiden brivarasetaamialtistus kesti satunnaistettuun tutkimukseen mukaanottohetkestä laskettuna 6 kuukautta, verrattuna 4,6 %:iin (n = 1 188) potilaista, joiden brivarasetaamialtistus kesti 12 kuukautta, ja 3,7 %:iin (n = 847) potilaista, joilla joiden brivarasetaamialtistus kesti 24 kuukautta. Koska suuri osa potilaista (26 %) keskeytti osallistumisensa avoimiin tutkimuksiin tehon puutteen vuoksi, kyse on voinut olla valikoitumisharhasta, koska tutkimuksessa mukana pysyneet tutkittavat vastasivat hoitoon paremmin kuin osallistumisensa ennen aikaisesti päättäneet.

Turvallisuusprofiili oli pisimmillään 8 vuoden avoimissa jatkotutkimuksissa samankaltainen kuin lumekontrolloiduissa lyhytkestoisissa tutkimuksissa.

Pediatriset potilaat

2-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla paikallisalkuisten kohtausten patofysiologia on samankaltainen kuin nuorilla ja aikuisilla. Epilepsialääkkeistä kertynyt kokemus viittaa siihen, että aikuisilla tehtyjen tehokkuustutkimusten tulokset ovat sovellettavissa vähintään 2-vuotiaisiin lapsiin, kunhan annos säädetään lapsille sopivaksi ja hoidon turvallisuus on osoitettu (ks. kohdat 5.2 ja 4.8). Vähintään 2-vuotiaiden potilaiden annokset määritettiin muuttamalla annosta painon perusteella siten, että saavutettavat lääkeainepitoisuudet plasmassa ovat samaa luokkaa kuin tehokkaita annoksia ottavilla aikuisilla (ks. kohta 5.2).

Eräissä pitkäkestoisissa, kontrolloimattomassa, avoimessa turvallisuustutkimuksessa oli mukana lapsia (vähintään yhden kuukauden ikäisistä alle 16-vuotiaisiin), joiden hoitoa jatkettiin farmakokinetiikkatutkimuksen loppuun suorittamisen jälkeen (ks. kohta 5.2), lapsia, joiden hoitoa jatkettiin laskimoon annettavan (i.v.) valmisteen turvallisuutta koskeneen tutkimuksen päättymisen jälkeen, sekä lapsia, jotka rekrytoitiin suoraan turvallisuustutkimukseen. Suoraan tutkimukseen otetut lapset aloittivat brivarasetaamihoidon annoksella 1 mg/kg/vrk, ja vasteesta ja siedettävyydestä riippuen annos suurennettiin korkeintaan tasolle 5 mg/kg/vrk kaksinkertaistamalla se viikon välein. Yksikään lapsista ei saanut yli 200 mg:n vuorokausiannosta. Vähintään 50 kg painavien lasten brivarasetaamihoito aloitettiin annoksella 50 mg/vrk, ja vasteesta ja siedettävyydestä riippuen annosta suurennettiin viikon välein 50 mg/vrk kerrallaan korkeintaan tasolle 200 mg/vrk.

Avoimista turvallisuustutkimuksista ja liitännäishoitoa koskeneista farmakokineettisistä tutkimuksista saatujen yhdistettyjen tietojen perusteella 186 lasta, joiden ikä on 1 kuukaudesta alle 16 vuoteen ja joilla on paikallisalkuisia epilepsia-kohtauksia, on saanut brivarasetaamia. Näistä 149 lasta on saanut hoitoa vähintään 3 kuukautta, 138 lasta on saanut hoitoa ≥ 6 kuukauden ajan, 123 lasta ≥ 12 kuukauden ajan, 107 lasta ≥ 24 kuukauden ajan ja 90 lasta ≥ 36 kuukauden ajan.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset brivarasetaamin käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän paikallisalkuisten epileptisten kohtausten hoidossa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Brivarasetaamin kalvopäällysteisillä tableteilla, oraaliliuoksella ja injektionesteellä laskimoon on sama AUC-arvo, sen sijaan enimmäispitoisuus plasmassa on hieman suurempi laskimoon annon kuin suun kautta annon jälkeen. Brivarasetaamin farmakokinetiikka on lineaarinen ja ajasta riippuvainen ja vaihtelee vain vähän yksilöiden sisäisesti ja välisesti. Brivarasetaami imeytyy täydellisesti, sitoutuu proteiineihin hyvin vähän, erittyä munuaisteste laajan biotransformaation kautta, ja sen metaboliitit ovat farmakologisesti inaktiivisia.

Imeytyminen

Suun kautta otettu brivarasetaami imeytyy nopeasti ja täydellisesti, ja sen absoluuttinen biologinen hyötösus on noin 100 %. Tyhjään mahaan otettujen tablettien $t_{\max}$ saavutetaan 1 tunnin mediaaniajassa (vaihteluväli 0,25–3 h).

Brivarasetaamin ottaminen hyvin rasvaisen aterian yhteydessä hidasti imeytymistä (mediaani $t_{\max}$ 3 h) ja pienensi brivarasetaamin enimmäispitoisuutta plasmassa (37 % pienempi). Sen sijaan imeytymisus pysi muuttumattomana.

Jakautuminen

Brivarasetaami sitoutuu heikosti (≤ 20 %) plasman proteiineihin. Jakautumistilavuus on 0,5 l/kg, mikä vastaa lähes elimistön kokonaisnestemäärää.

Rasvaliukoisuutensa vuoksi (log P) brivarasetaami läpäisee solukalvon hyvin.

Biotransformaatio

Brivarasetaami metaboloituu ensisijaisesti amidiryhmän hydrolyysin kautta vastaavaksi karboksyylihapoksi (noin 60 % eliminaatiosta) ja toissijaisesti propyyilisivuketjun hydroksylaation kautta (noin 30 % eliminaatiosta). Maksassa ja muualla kuin maksassa oleva amidohydrolaasi edesauttaa amidiryhmän hydrolyysia karboksyylihappometaboliitiksi (34 % annoksesta virtsassa). Brivarasetaami hydroksyloituu *in vitro* ensisijaisesti CYP2C19-välitteisesti. Kumpikin metaboliitti metaboloituu edelleen muodostaen saman hydroksihapon ensisijaisesti karboksyylihappometaboliitin propyyilisivuketjun hydroksylaation kautta (pääasiassa CYP2C9:n välityksellä). Yksilöillä, joilla on inefektiivisiä CYP2C19-mutaatioita, hydroksimetaboliitin muodostuminen vähenee kertoimella 10 *in vivo*, samalla kun brivarasetaamipitoisuus suurenee 22 % niillä, joilla on vähintään yksi mutanttialleeli, ja 42 % niillä, joilla on molemmat mutanttialleelit. Nämä kolme metaboliittia ovat farmakologisesti inaktiivisia.

Eliminaatio

Brivarasetaami eliminoituu ensisijaisesti metaboloitumalla ja erittymällä virtsaan. Yli 95 % annoksesta, myös metaboliitit, erittyvät virtsaan 72 tunnissa annoksen ottamisesta. Alle 1 % annoksesta erittyy ulosteisiin, ja alle 10 % brivarasetaamista erittyy muuttumattomana virtsaan. Loppuvaiheen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) plasmassa on noin 9 tuntia. Kokonaispuhdistuma potilaiden plasmasta oli arviolta 3,6 l/h.

Lineaarisuus

Farmakokinetiikka on annoksesta riippuvainen 10 mg:sta vähintään 600 mg:aan.

Yhteisvaikutukset lääkeaineiden kanssa

Brivarasetaami poistuu elimistöstä monia eri reittejä pitkin, mukaan lukien munuaisteste, CYP:stä riippumattoman hydrolyysin välityksellä ja CYP-välitteisten hapettumisreaktioiden kautta. Brivarasetaami ei ole *in vitro* ihmisen P-glykoproteiinin (P-gp) eikä monilääkeresistenssiin liittyvien proteiini 1:n (MRP1) tai proteiini 2:n (MRP2) eikä todennäköisesti orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidien 1B1 (OATP1B1) ja OAT1B3 substraatti.

In vitro -määrittysten mukaan CYP:n (esim. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ja CYP3A4) estäjien ei pitäisi vaikuttaa merkittävästi brivarasetaamin poistumiseen elimistöstä.

Brivarasetaami ei estänyt *in vitro* kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina CYP1A2:ta, CYP2A6:ta, CYP2B6:ta, CYP2C8:aa, CYP2C9:ää, CYP2D6:ta, CYP3A4:ää eikä P-gp-, BCRP-, BSEP- MRP2-, MATE-K-, MATE-1-, OATP1B1-, OATP1B3-, OAT1- tai OCT1-kuljettajaproteiineja. Brivarasetaami ei indusoinut CYP1A2:ta *in vitro*.

Erityisryhmien farmakokinetiikka

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Iäkkäille (65–79 v) tehdyssä tutkimuksessa, jossa tutkittavien kreatiniinipuhdistuma oli 53–98 ml/min/1,73 m²) ja brivarasetaamiannostus 400 mg/vrk kahdesti vuorokaudessa, brivarasetaamin puoliintumisaika plasmassa oli 7,9 tuntia 65–75-vuotiailla ja 9,3 tuntia yli 75-vuotiailla. Brivarasetaamin tasapainotilan puhdistuma plasmassa oli samaa luokkaa (0,76 ml/min/kg) kuin tutkituilla terveillä nuorilla miehillä (0,83 ml/min/kg) (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimus, johon osallistuneilla tutkittavilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min/1,73 m² ilman dialyysihoidon tarvetta), osoitti, että brivarasetaamin AUC-arvo plasmassa oli kohtalaisesti suurentunut (+21 %) suhteessa terveisiin verrokkeihin, samalla kun karboksyylihappometaboliitin AUC-arvo oli suurentunut 3-kertaiseksi, hydroksimetaboliitin 4-kertaiseksi ja hydroksihappometaboliitin 21-kertaiseksi. Näiden inaktiivisten metaboliittien munuaispuhdistuma pieneni kertoimella 10. Hydroksihappometaboliitilla ei todettu mitään turvallisuushuolia prekliinisissä tutkimuksissa. Brivarasetaamia ei ole tutkittu hemodialyysihoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksakirroosipotilaille (Child-Pugh-luokat A, B ja C) tehty farmakokineettinen tutkimus osoitti brivarasetaamialtistuksen suurenevan sairauden vaikeusasteesta riippumatta suurin piirtein saman verran (50 %, 57 % ja 59 %) kuin kaltaistetuilla terveillä verrokeilla (ks. kohta 4.2).

Paino

Tasapainotilassa pitoisuus plasmassa pienenee arviolta 40 % potilailla, jotka painavat 46–115 kg. Tätä eroa ei kuitenkaan pidetä kliinisesti merkityksellisenä.

Sukupuoli

Brivarasetaamin farmakokinetiikassa ei ole kliinisesti merkityksellisiä eroja sukupuolten välillä.

Rotu

Rotu (valkoihoinen, aasialainen) ei vaikuttanut brivarasetaamin farmakokinetiikkaan merkittävästi epilepsiapotilaille tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä mallinnuksessa. Jotain muuta etnistä alkuperää olevia potilaita oli lukumääräisesti vähän.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

EC₅₀-arvo (plasman brivarasetaamipitoisuus, joka vastaa 50 %:a enimmäisvaikutuksesta) oli arviolta 0,57 mg/l. Tämä pitoisuus plasmassa on hieman suurempi kuin mediaanialtistus, joka saavutetaan brivarasetaamiannoksella 50 mg/vrk. Kohtaustiheyttä saadaan vähennettyä entisestään suurentamalla vuorokausiannos 100 mg:aan, ja tasanne saavutetaan vuorokausiannoksella 200 mg.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettisessä tutkimuksessa, johon kuului 3 viikon pituinen arviointijakso ja jossa oraaliuoksena annettun brivarasetaamin annosta suurennettiin aina samansuuruisina lisäyksinä kolmessa vaiheessa viikon välein, arvioitiin 99:ää tutkittavaa, joiden ikä oli 1 kk – < 16 vuotta. Brivarasetaamia annettiin viikon välein suurennettuina annoksina, jotka olivat noin 1 mg/kg/vrk,

2 mg/kg/vrk ja 4 mg/kg/vrk. Kaikki annokset säädettiin painon perusteella, eivätkä ne ylittäneet enimmäisannoksia 50 mg/vrk, 100 mg/vrk ja 200 mg/vrk. Arviointijakson lopussa tutkittavat saattoivat soveltua pitkäkestoiseen seurantatutkimukseen, jossa hoitoa jatkettiin tutkittavan viimeksi saamalla annoksella (ks. kohta 4.8).

Pitoisuuden plasmassa osoitettiin olevan suhteessa annokseen kaikissa ikäryhmissä.

Populaatiofarmakokineettinen mallinnus perustui 3 viikkoa kestäneestä farmakokineettisestä tutkimuksesta sekä käynnissä olevasta pitkän aikavälin seurantatutkimuksesta harvassa näytteenotossa saatuun pitoisuutta plasmassa koskevaan aineistoon. Analyysissä oli mukana 232 pediatrasta epilepsiapotilasta, jotka olivat iältään kahdesta kuukaudesta 17 vuoteen. Analyysi osoitti, että annokset 5,0 mg/kg/vrk (paino 10–20 kg) ja 4,0 mg/kg/vrk (paino 20–50 kg) tuottavat plasmaan saman keskimääräisen vakaan tilan pitoisuuden kuin aikuisten annostus 200 mg/vrk. Arvioitu plasmapuhdistuma oli 10 kg painavilla lapsilla 0,96 l/h, 20 kg painavilla lapsilla 1,61 l/h; 30 kg painavilla lapsilla 2,18 l/h; ja 50 kg painavilla lapsilla 3,19 l/h. Vertailun vuoksi aikuispotilaiden (paino 70 kg) plasmapuhdistuman arvioitiin olevan 3,58 l/h.

Tällä hetkellä saatavilla ei ole kliinistä tietoa vastasyntyneistä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologisissa turvallisuustutkimuksissa vaikutukset kohdistuivat vallitsevasti keskushermostoon (lähinnä keskushermoston toiminnan ohimenevä vaimentuminen ja spontaanin lokomotorisen aktiivisuuden väheneminen), ja niitä todettiin annoksilla, jotka olivat moninkertaisia (yli 50-kertaisia) verrattuna brivarasetamiin farmakologisesti vaikuttavaan annokseen, 2 mg/kg. Oppiminen ja muistin toiminta eivät muuttuneet.

Maksatoksiset vaikutukset (lähinnä porfyria) olivat löydös, jota ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa mutta joka todettiin koirilla tehdyissä toistuvan annon toksisuustutkimuksissa, silloin kun kliininen altistus oli samaa luokkaa kuin kliininen altistus plasmassa AUC-arvona. Brivarasetamista ja sen rakenteellisesta sukulaisyhdisteestä kertyneet toksikologiset tiedot osoittavat kuitenkin, että koirien maksamuutokset ovat kehittyneet sellaisten mekanismien kautta, jotka eivät ole ihmiselle merkityksellisiä. Rotilla ja apinoilla ei todettu haitallisia maksamuutoksia brivarasetamin pitkäaikaisen annon jälkeen, kun altistus oli 5- ja 42-kertainen verrattuna kliiniseen altistukseen AUC-arvona. Apinoilla keskushermostoon liittyneitä merkkejä (lamautuminen, tasapainon menetys, liikkeiden kömpelyys) ilmeni, kun altistus oli 64 kertaa suurempi kuin kliininen C_{max} ; nämä vaikutukset lievittyivät ajan myötä.

Geenitoksisuustutkimuksissa ei todettu mutageenistä eikä klastogeenistä aktiivisuutta.

Karsinogeenisuustutkimuksissa ei ilmennyt viitteitä onkogeenisuudesta rotilla. Sen sijaan uroshiirten hepatosellulaaristen kasvainten ilmaantuvuuden suurenemisen arvellaan johtuvan jostakin muusta kuin geenitoksisesta vaikutustavasta, joka liittyy fenobarbitaalityypiseen maksaentsyymien induktioon; tämä on tunnetusti spesifisesti jyrksijöihin liittyvä ilmiö.

Brivarasetami ei vaikuttanut rottien tai kaniinien hedelmällisyyteen kummallakaan sukupuolella, eikä sen osoitettu olevan teratogeeninen kummallekaan eläinlajille. Kaniineilla todettiin alkiotoksisuutta emolle toksisilla brivarasetamiannoksilla, jolloin altistustaso oli 8 kertaa suurempi kuin suositellulla enimmäisannoksella saavutettava kliininen altistus AUC-arvona. Brivarasetamin osoitettiin läpäisevän helposti rotan istukan ja erittyvän imettävän rotan maitoon pitoisuuksina, jotka vastaavat pitoisuuksia emon plasmassa.

Brivarasetamin ei aiheuttanut rotille riippuvuuden riskiä.

Nuorilla eläimillä tehdyt tutkimukset

Brivarasetamialtistuksella, joka oli 6–15 kertaa suurempi kuin suositellulla enimmäisannoksella saavutettava kliininen altistus AUC-arvona, oli nuorten rottien kehitykseen haitallisia vaikutuksia (ts. kuolleisuus, kliiniset merkit, tavanomaista pienempi ruumiinpaino ja tavanomaista pienempi aivojen paino). Haittavaikutuksia ei todettu keskushermoston toimintakokeissa eikä neuropatologisissa tai aivojen histopatologisissa tutkimuksissa. Kun brivarasetamialtistus oli 6 kertaa suurempi kuin

suositellulla enimmäisannoksella saavutettava kliininen altistus AUC-arvona, brivarasetaamin nuorille koirille aiheuttamat muutokset olivat samankaltaisia kuin täysikasvuisilla eläimillä havaitut. Yhteenkään kehityksen tai kypsymisen tavanomaiseen päätetapahtumaan kohdistuneita haitallisia vaikutuksia ei ilmennyt.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ydin

Kroskarmelloosinatrium
Laktoosimonohydraatti
Beetadeksi
Laktoosi, vedetön
Magnesiumstearaatti

Päällyste

Briviact 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

Poly(vinyylialkoholi)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (3350)
Talkki

Briviact 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

Poly(vinyylialkoholi)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (3350)
Talkki
Rautaoksidi, keltainen (E172)
Rautaoksidi, musta (E172)

Briviact 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

Poly(vinyylialkoholi)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (3350)
Talkki
Rautaoksidi, keltainen (E172)
Rautaoksidi, punainen (E172)

Briviact 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

Poly(vinyylialkoholi)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (3350)
Talkki
Rautaoksidi, keltainen (E172)
Rautaoksidi, punainen (E172)
Rautaoksidi, musta (E172)

Briviact 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

Poly(vinyylialkoholi)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli (3350)
Talkki
Rautaoksidi, keltainen (E172)

Rautaoksidi, musta (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Briviact 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

- Pakkaus, jossa on joko 14 tai 56 kalvopäällysteistä tablettia, sekä kerrannaispakkaus, jossa on 168 (3 x 56) kalvopäällysteistä tablettia PVC/PCTFE/alumiini-läpipainopakkauksissa.
- Pakkaus, jossa on joko 14 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteinen tabletti PVC/PCTFE/alumiini-läpipainopakkauksissa.

Briviact 25 mg kalvopäällysteiset tabletit

- Pakkaus, jossa on joko 14 tai 56 kalvopäällysteistä tablettia, sekä kerrannaispakkaus, jossa on 168 (3 x 56) kalvopäällysteistä tablettia PVC/PCTFE/alumiini-läpipainopakkauksissa.
- Pakkaus, jossa on joko 14 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteinen tabletti PVC/PCTFE/alumiini-läpipainopakkauksissa.

Briviact 50 mg kalvopäällysteiset tabletit

- Pakkaus, jossa on joko 14 tai 56 kalvopäällysteistä tablettia, sekä kerrannaispakkaus, jossa on 168 (3 x 56) kalvopäällysteistä tablettia PVC/PCTFE/alumiini-läpipainopakkauksissa.
- Pakkaus, jossa on joko 14 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteinen tabletti PVC/PCTFE/alumiini-läpipainopakkauksissa.

Briviact 75 mg kalvopäällysteiset tabletit

- Pakkaus, jossa on joko 14 tai 56 kalvopäällysteistä tablettia, sekä kerrannaispakkaus, jossa on 168 (3 x 56) kalvopäällysteistä tablettia PVC/PCTFE/alumiini-läpipainopakkauksissa.
- Pakkaus, jossa on joko 14 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteinen tabletti PVC/PCTFE/alumiini-läpipainopakkauksissa.

Briviact 100 mg kalvopäällysteiset tabletit

- Pakkaus, jossa on joko 14 tai 56 kalvopäällysteistä tablettia, sekä kerrannaispakkaus, jossa on 168 (3 x 56) kalvopäällysteistä tablettia PVC/PCTFE/alumiini-läpipainopakkauksissa.
- Pakkaus, jossa on joko 14 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteinen tabletti PVC/PCTFE/alumiini-läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. tammikuuta 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. lokakuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Briviact 10 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 10 mg brivarasetamia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi millilitra sisältää 168 mg sorbitolia (E420), 1 mg metyyliiparahydroksibentsoaattia (E218) ja enintään 5,5 mg propyleeniglykolia (E1520).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Hieman viskoosinen, kirkas, väritön tai kellertävä neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Briviact on tarkoitettu lisälääkkeeksi paikallisalkuisten toissijaisesti yleistyvien tai yleistymättömien kohtausten hoitoon epilepsiaa sairastaville aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Lääkäri valitsee sopivimman lääkemuodon ja vahvuuden potilaan painon ja annoksen perusteella. On suositeltavaa, että vanhemmat ja potilaan hoidosta huolehtivat henkilöt antavat Briviact-oraaliliuoksen pakkauksessa toimitetulla mittalaitteella (10 ml:n tai 5 ml:n mittaruisku).

Yhteenveto suositellusta annostuksesta aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille on seuraavassa taulukossa. Annos otetaan kahteen yhtä suureen annokseen jaettuna noin 12 tunnin välein.

Suosittelun aloitusannos	Suosittelun ylläpitoannos	Terapeuttinen annosalue*
Nuoret ja lapset, jotka painavat vähintään 50 kg, sekä aikuiset		
50 mg/vrk (tai 100 mg/vrk)**	100 mg/vrk	50–200 mg/vrk
Nuoret ja lapset, jotka painavat vähintään 20 kg, mutta alle 50 kg		
1 mg/kg/vrk (korkeintaan 2 mg/kg/vrk)**	2 mg/kg/vrk	1–4 mg/kg/vrk
Lapset, jotka painavat vähintään 10 kg, mutta alle 20 kg		
1 mg/kg/vrk (korkeintaan 2,5 mg/kg/vrk)**	2,5 mg/kg/vrk	1–5 mg/kg/vrk

* Annosta voi muuttaa potilaan yksilöllisen vasteen mukaan tällä tehokkaalla annosalueella.

** Mikäli lääkäri pitää sitä tarpeellisenä kohtausten saamiseksi hallintaan.

Aikuiset

Suosittelut aloitusannokset on joko 50 mg/vrk tai 100 mg/vrk sen mukaan, millaiseksi lääkäri arvioi kohtausten vähentämistarpeen verrattuna mahdollisiin haittavaikutuksiin. Annosta voi muuttaa potilaan yksilöllisen vasteen ja hoidon siedettävyyden mukaan tehokkaalla annosvälillä 50–200 mg/vrk.

Vähintään 50 kg painavat lapset ja nuoret

Suosittelut aloitusannokset on 50 mg/vrk. Brivarasetaamihoito voidaan aloittaa myös annoksella 100 mg/vrk, jos lääkäri pitää sitä tarpeellisenä kohtausten saamiseksi hallintaan. Suositeltu ylläpitoannos on 100 mg/vrk. Annosta voidaan säätää potilaan yksilöllisen vasteen perusteella tehokkaalla annosalueella 50–200 mg/vrk.

Vähintään 20 kg mutta alle 50 kg painavat lapset ja nuoret

Suosittelut aloitusannokset on 1 mg/kg/vrk. Brivarasetaamihoito voidaan aloittaa myös annoksella, joka on korkeintaan 2 mg/kg/vrk, jos lääkäri pitää sitä tarpeellisenä kohtausten saamiseksi hallintaan. Suositeltu ylläpitoannos on 2 mg/kg/vrk. Annosta voidaan säätää potilaan yksilöllisen vasteen perusteella tehokkaalla annosalueella 1–4 mg/kg/vrk.

Vähintään 10 kg, mutta alle 20 kg, painavat lapset

Suosittelut aloitusannokset on 1 mg/kg/vrk. Brivarasetaamihoito voidaan aloittaa myös annoksella, joka on korkeintaan 2,5 mg/kg/vrk, jos lääkäri pitää sitä tarpeellisenä kohtausten saamiseksi hallintaan. Suositeltu ylläpitoannos on 2,5 mg/kg/vrk. Annosta voidaan säätää potilaan yksilöllisen vasteen perusteella tehokkaalla annosalueella 1–5 mg/kg/vrk.

Yhden lääkkeenantokerran annos kullekin potilaalle lasketaan seuraavalla kaavalla:

$$\text{Antokerralla annettava määrä (ml)} = [\text{paino (kg)} \times \text{vuorokausiannos (mg/kg/vrk)}] \times 0,05$$

Briviact-oraaliliuoksen mukana toimitetaan:

- 5 ml:n ruisku (sininen mitta-asteikko), mitta-asteikon väli vastaa 0,1 ml:aa liuosta (mitta-asteikon yksi 0,1 ml:n väli vastaa 1 mg:aa brivarasetaamia). Ruiskussa on lisäksi asteikkomerkit 0,25 ml:n ja 0,75 ml:n kohdalla. Asteikkomerkit alkavat kohdasta 0,25 ml ja jatkuvat 5 ml:aan saakka.
- 10 ml:n ruisku (musta mitta-asteikko), mitta-asteikon väli vastaa 0,25 ml:aa liuosta (mitta-asteikon yksi 0,25 ml:n väli vastaa 2,5 mg:aa brivarasetaamia).

Lääkärin on neuvottava potilaalle, mikä on hänelle sopiva ruiskun koko.

Jos laskettu kerta-annos on vähintään 5 mg (0,5 ml) ja enintään 50 mg (5 ml), on käytettävä 5 ml:n oraaliruiskua.

Jos laskettu kerta-annos on yli 50 mg (5 ml), on käytettävä suurinta 10 ml:n oraaliruiskua.

Laskettu annos pyöristetään lähimpään asteikkomerkkiin. Jos laskettu annos osuu kahden asteikkomerkin keskiväliin, on käytettävä suurempaa annosta osoittavaa asteikkomerkkiä.

Seuraavassa taulukossa on esimerkkejä yhdellä antokerralla annettavista oraaliliuoksen määristä lääkärin määräämän annoksen ja potilaan painon mukaan. Oraaliliuoksen tarkka määrä on laskettava täsmälleen lapsen painon mukaan.

On huomattava, että ruiskun mitta-asteikko rajoittaa annostusta. Jos potilas tarvitsee esimerkiksi 2,15 ml:n annoksen, annettava tilavuus on pyöristettävä ylöspäin 2,2 ml:aan, sillä 5 ml:n ruiskulla voidaan antaa ainoastaan 2,1 ml:n tai 2,2 ml:n tilavuus. Vastaavasti 1,13 ml olisi pyöristettävä alaspäin 1,1 ml:n tilavuudeksi.

	Antokerralla otettava oraaliliuostilavuus vähintään 50 kg painaville nuorille ja lapsille sekä aikuisille			
Lääkärin määräämä annos	<i>Jos annos on 50 mg/vrk</i> 25 mg/antokerta	<i>Jos annos on 100 mg/vrk</i> 50 mg/antokerta	<i>Jos annos on 150 mg/vrk</i> 75 mg/antokerta	<i>Jos annos on 200 mg/vrk</i> 100 mg/antokerta
Suositteluruisku	5 ml		10 ml	
Paino	Annettava tilavuus		Annettava tilavuus	
vähintään 50 kg	2,5 ml (25 mg)	5 ml (50 mg)	7,5 ml (75 mg)	10 ml (100 mg)

	Antokerralla otettava oraaliliuostilavuus vähintään 20 kg, mutta alle 50 kg, painaville lapsille ja nuorille			
Lääkärin määräämä annos	<i>Jos annos on 1 mg/kg/vrk</i> 0,05 ml/kg/antokerta (vastaa annosta 0,5 mg/kg/antokerta)	<i>Jos annos on 2 mg/kg/vrk</i> 0,1 ml/kg/antokerta (vastaa annosta 1 mg/kg/antokerta)	<i>Jos annos on 3 mg/kg/vrk</i> 0,15 ml/kg/antokerta (vastaa annosta 1,5 mg/kg/antokerta)	<i>Jos annos on 4 mg/kg/vrk</i> 0,2 ml/kg/antokerta (vastaa annosta 2 mg/kg/antokerta)
Suositteluruisku	5 ml		5 ml tai 10 ml*	
Paino	Annettava tilavuus		Annettava tilavuus	
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)
* Jos tilavuus on yli 5 ml ja enintään 10 ml, potilasta neuvotaan käyttämään 10 ml:n oraaliruiskua.				

Antokerralla otettava oraaliliuostilavuus vähintään 10 kg, mutta alle 20 kg, painaville lapsille					
Lääkärin määräämä annos	<i>Jos annos on 1 mg/kg/vrk</i> 0,05 ml/kg/anto-kerta (vastaa annosta 0,5 mg/kg/anto-kerta)	<i>Jos annos on 2,5 mg/kg/vrk</i> 0,125 ml/kg/anto-kerta (vastaa annosta 1,25 mg/kg/anto-kerta)	<i>Jos annos on 3 mg/kg/vrk</i> 0,15 ml/kg/anto-kerta (vastaa annosta 1,5 mg/kg/anto-kerta)	<i>Jos annos on 4 mg/kg/vrk</i> 0,2 ml/kg/anto-kerta (vastaa annosta 2 mg/kg/anto-kerta)	<i>Jos annos on 5 mg/kg/vrk</i> 0,25 ml/kg/anto-kerta (vastaa annosta 2,5 mg/kg/anto-kerta)
Suositeltu ruisku: 5 ml					
Paino	Annettava tilavuus				
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 mg)	2,4 ml (24 mg)	3,0 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)

Annoksen jääminen väliin

Jos potilaalta jää väliin yksi tai useampia annoksia, on suositeltavaa ottaa yksi kerta-annos heti asian muistussa mieleen ja seuraava annos tavanomaiseen aikaan joko aamulla tai illalla. Näin saatetaan välttää plasman brivarasetamipitoisuuden pienenemiseltä alle tehokkaan pitoisuuden ja tästä johtuvien satunnaisten kohtausten ilmaantuminen.

Hoidon lopettaminen

Jos brivarasetamihoito on lopetettava vähintään 16-vuotiailla potilailla, suositellaan annoksen asteittaista pienentämistä 50 mg:lla/vrk viikoittain.

Jos brivarasetamihoito on lopetettava alle 16-vuotiailla potilailla, suositellaan annoksen pienentämistä enintään puolella annoksella viikoittain, kunnes annos on 1 mg/kg/vrk (potilaat, joiden paino on alle 50 kg) tai 50 mg/vrk (potilaat, joiden paino on 50 kg tai enemmän).

Kun hoitoa on annettu 1 viikon ajan annoksella 50 mg/vrk, suositellaan tämän jälkeen vielä viimeistä hoitoviikkoa annoksella 20 mg/vrk.

Erityisryhmät

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäälle potilaalle (ks. kohta 5.2).

Kliininen kokemus valmisteen käytöstä vähintään 65-vuotiaille potilaille on vähäistä.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaalle, jolla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Tietojen puuttumisen vuoksi brivarasetamia ei suositella loppuvaiheen munuaistautia sairastavalle potilaalle, joka saa dialyysihoitoa. Aikuisista saatujen tietojen perusteella annosta ei tarvitse muuttaa lapsipotilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista lapsipotilaista ei ole kliinisiä tietoja saatavilla.

Maksan vajaatoiminta

Altistus brivarasetamille suureni aikuispotilaissa, joilla oli pitkäaikainen maksasairaus.

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan seuraavia annosmuutoksia maksan vajaatoiminnan vaikeusasteesta riippumatta. Annos jaetaan kahteen osaan ja annetaan noin 12 tunnin

välein (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla maksan vajaatoimintaa sairastavista lapsipotilaista.

Ikä ja paino	Suosittelut aloitusannos	Suurin suositeltu vuorokausiannos
Nuoret ja lapset, jotka painavat vähintään 50 kg, sekä aikuiset	50 mg/vrk	150 mg/vrk
Nuoret ja lapset, jotka painavat vähintään 20 kg, mutta alle 50 kg	1 mg/kg/vrk	3 mg/kg/vrk
Lapset, jotka painavat vähintään 10 kg, mutta alle 20 kg	1 mg/kg/vrk	4 mg/kg/vrk

Alle 2-vuotiaat pediatriset potilaat

Brivarasettaamin tehoa alle 2-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, mutta annostusta koskevia suosituksia ei voida antaa.

Antotapa

Brivarasettaami-oraaliliuoksen voi laimentaa veteen tai mehuun juuri ennen suun kautta ottamista. Oraaliliuoksen voi ottaa joko ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan (ks. kohta 5.2). Brivarasettaami-oraaliliuoksen voi antaa nenä-mahaletkun tai maha-avanneletkun kautta.

Briviact-oraaliliuoksen mukana toimitetaan 5 ml:n ja 10 ml:n mittaruisku ja ruiskun sovitin.

Pakkausselosteessa on käyttöohjeet.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muille pyrrolidonijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Itsetuhoajatukset ja -käyttäytyminen

Epilepsialääkkeiden, myös brivarasettaamin, käyttäjillä on ilmoitettu itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä lääkkeen käyttötarkoituksesta riippumatta. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen kliinisten epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismia ei tunneta, eikä lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois brivarasettaamin käyttäjillä.

Potilaita tulee seurata itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli itsetuhoajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy. Ks. myös kohdasta 4.8 lapsipotilaita koskevat tiedot.

Maksan vajaatoiminta

Kliiniset tiedot brivarasettaamin käytöstä potilaalle, jolla on entuudestaan maksan vajaatoiminta, ovat vähäisiä. Annoksen muuttamista suositellaan maksan vajaatoimintapotilaalle (ks. kohta 4.2).

Vaikeat ihoreaktiot (SCAR)

Vaikeita ihoreaktioita (SCAR), mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan, on raportoitu brivarasettaamihoidon yhteydessä. Potilaalle on kerrottava lääkkeen määräämisen yhteydessä ihoreaktioiden oireista ja löydöksistä, ja potilasta on seurattava tarkoin niiden varalta. Jos näihin reaktioihin viittaavia oireita ja löydöksiä ilmenee,

brivarasetamihoito on lopetettava välittömästi ja sen sijaan on harkittava jotakin vaihtoehtoista hoitoa.

Apuaineet

Natriumsisältö

Briviact-oraaliliuos sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Fruktoosi-intoleranssi

Tämä lääkevalmiste sisältää 168 mg sorbitolia (E420) per millilitra. Tätä lääkevalmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI).

Apuaineet, jotka voivat aiheuttaa intoleranssia

Tämä oraaliliuos sisältää metyyli parahydroksibentsoattia (E218), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Briviact-oraaliliuos sisältää propyleeniglykolia (E1520).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Virallisia yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisille.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikainen levetirasetaamihoito

Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistuneiden lukumäärä oli tosin pieni, brivarasetamista ei havaittu olevan hyötyä lumelääkkeeseen verrattuna potilaille, jotka ottivat samanaikaisesti levetirasetaamia. Mitään uusia turvallisuuteen tai siedettävyyteen vaikuttavia seikkoja ei havaittu (ks. kohta 5.1).

Yhteisvaikutus alkoholin kanssa

Farmakokineettisessä ja farmakodynaamisessa yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa terveille tutkittaville annettiin 200 mg brivarasetamia kerta-annoksena ja 0,6 g/l etanolia jatkuvana infuusiona, ei ilmennyt farmakokineettistä yhteisvaikutusta, mutta brivarasetami noin kaksinkertaisti alkoholin vaikutuksen psykomotoriseen toimintaan, tarkkaavuuteen ja muistiin. Brivarasetamin ja alkoholin samanaikaista käyttöä ei suositella.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset brivarasetamin farmakokinetiikkaan

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että brivarasetamiin liittyvä yhteisvaikutusten mahdollisuus on pieni. Brivarasetami metaboloituu pääasiassa hydrolysoitumalla CYP:stä riippumattomasti. Se metaboloituu myös CYP2C19-välitteisesti hydroksyloitumalla (ks. kohta 5.2).

Voimakkaiden CYP2C19:n estäjien (esim. flukonatsoli, fluvoksamiini) samanaikainen anto voi suurentaa plasman brivarasetamipitoisuutta, mutta kliinisesti merkityksellisen CYP2C19-välitteisen yhteisvaikutuksen riskiä pidetään pienenä. Saatavilla olevien vähäisten kliinisten tietojen perusteella on näyttöä siitä, että samanaikainen kannabidiolin antaminen saattaa lisätä brivarasetamin pitoisuutta plasmassa, mahdollisesti CYP2C19-eston kautta, mutta sen kliininen merkittävyys on epävarmaa.

Rifampisiini

Entsyymejä voimakkaasti indusoivan rifampisiinin samanaikainen anto (600 mg/vrk 5 päivän ajan) terveille tutkittaville pienensi brivarasetamin AUC (plasman pitoisuus-aikakuvaajan alle jäävää pinta-alaa) -arvoa 45 %. Lääkettä määräävän lääkärin on harkittava brivarasetamiannoksen muuttamista potilaalle, jolle aloitetaan rifampisiinihoito tai jonka rifampisiinihoito lopetetaan.

Entsyymejä voimakkaasti indusoivat epilepsialääkkeet

Entsyymejä voimakkaasti indusoivien epilepsialääkkeiden (karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini) samanaikainen anto pienentää plasman brivarasetamipitoisuutta, mutta annosta ei tarvitse muuttaa (ks. taulukko 1).

Muut entsyymejä indusoivat epilepsialääkkeet

Myös muut entsyymejä voimakkaasti indusoivat aineet (kuten mäkikuisma [*Hypericum perforatum*]) saattavat pienentää systeemistä brivarasetamialtistusta. Siksi varovaisuutta on noudatettava mäkikuismahoidon aloittamisessa ja lopettamisessa.

Brivarasetamin vaikutukset muihin lääkeaineisiin

Kun brivarasetamiannos oli joko 50 mg/vrk tai 150 mg/vrk, se ei vaikuttanut (CYP3A4-välitteisesti metaboloituvan) midatsolaamin AUC-arvoon. Kliinisesti merkityksellisten CYP3A4-yhteisvaikutusten riskiä pidetään pienenä.

In vitro -tutkimusten mukaan brivarasetami estää CYP450-isoformeja, lukuun ottamatta CYP2C19:ää, joko vain vähän tai ei lainkaan. Brivarasetami saattaa suurentaa CYP2C19-välitteisesti metaboloituvien lääkeaineiden (esim. lansopratsolin, omepratsolin, diatsepaamin) pitoisuutta plasmassa. *In vitro* -tutkimuksissa brivarasetami ei indusoinut CYP1A1/2-entsyymejä mutta indusoi CYP3A4:ää ja CYP2B6:ta. CYP3A4:n indusointia ei todettu *in vivo* (ks. edellä midatsolaamia koskeva tieto). CYP2B6:n indusointia ei ole tutkittu *in vivo*, ja brivarasetami saattaa pienentää CYP2B6-välitteisesti metaboloituvien lääkeaineiden (esim. efavirentsin) pitoisuutta plasmassa. *In vitro* -yhteisvaikutustutkimuksissa, joissa selvitettiin kuljettajaproteiineihin mahdollisesti kohdistuvia estovaikutuksia, todettiin, ettei kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia ollut, lukuun ottamatta OAT3:a. Brivarasetamin IC₅₀-arvo (pitoisuus, jolla puolet reaktiosta estyy) OAT3:n estossa *in vitro* on 42 kertaa suurempi kuin kliinisellä enimmäisannoksella saavutettava C_{max}-arvo. Brivarasetamiannos 200 mg/vrk saattaa suurentaa OAT3:n kuljettamien lääkeaineiden pitoisuutta plasmassa.

Epilepsialääkkeet

Brivarasetamin (50–200 mg/vrk) ja muiden epilepsialääkkeiden mahdollisia yhteisvaikutuksia on selvitetty analyysissa, jossa yhdistettiin plasman lääkepitoisuusmääritysten tulokset kaikista toisen ja kolmannen vaiheen kliinisistä tutkimuksista, toisen ja kolmannen vaiheen lumekontrolloitujen tutkimusten populaatiofarmakokineettisestä analyysistä sekä erityisistä lääke-lääkeyhteisvaikutuksia selvittäneistä yhteisvaikutustutkimuksista (tutkitut epilepsialääkkeet: karbamatsepiini, lamotrigiini, fenytoiini ja topiramaatti). Taulukossa 1 on tiivistelmä yhteisvaikutusten vaikutuksesta plasman pitoisuuteen (↑ = suurenee, ↓ = pienenee, AUC = plasman pitoisuus-aikakuvaajan alle jäävä pinta-ala, C_{max} = todettu enimmäispitoisuus).

Taulukko 1: Farmakokineettiset yhteisvaikutukset brivarasetamin ja muiden epilepsialääkkeiden välillä

Samanaikaisesti annettu epilepsialääke	Epilepsialääkkeen vaikutus plasman brivarasetamipitoisuuteen	Brivarasetamin vaikutus plasman epilepsialääkepitoisuuteen
Karbamatsepiini	AUC 29 % ↓ C _{max} 13 % ↓ Annosta ei tarvitse muuttaa	Karbamatsepiini – ei vaikutusta Karbamatsepiiniepoksidi ↑ (ks. teksti jäljempänä) Annosta ei tarvitse muuttaa
Klobatsaami	Ei tietoa saatavana	Ei vaikutusta
Klonatsepaami	Ei tietoa saatavana	Ei vaikutusta
Lakosamidi	Ei tietoa saatavana	Ei vaikutusta
Lamotrigiini	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta
Levetirasetaami	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta
Okskarbatsepiini	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta (monohydroksijohdos, MHD)
Fenobarbitaali	AUC 19 % ↓ Annosta ei tarvitse muuttaa	Ei vaikutusta

Fenytoiini	AUC 21 % ↓ Annosta ei tarvitse muuttaa	Ei vaikutusta ^a AUC 20 % ↑ ^a C _{max} 20 % ↑
Pregabaliini	Ei tietoa saatavana	Ei vaikutusta
Topiramaatti	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta
Valproiinihappo	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta
Tsonisamidi	Ei tietoa saatavana	Ei vaikutusta

^aperustuu tutkimukseen, jossa brivarasetamia annettiin supratherapeuttisena annoksena 400 mg/vrk.

Karbamatsepiini

Brivarasetami estää epoksidihydrolaasia kohtalaisesti ja palautuvasti, jolloin karbamatsepiinin aktiivisen metaboliitin, karbamatsepiiniepoksidin, pitoisuus suurenee. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa plasman karbamatsepiiniepoksidipitoisuus suureni keskimäärin 37 % brivarasetamiannoksella 50 mg/vrk, 62 % annoksella 100 mg/vrk ja 98 % annoksella 200 mg/vrk vain hieman vaihdellen. Turvallisuuteen liittyviä riskejä ei havaittu. Brivarasetami ja valproaatti eivät vaikuttaneet karbamatsepiiniepoksidin AUC-arvoon additiivisesti.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Brivarasetamin (100 mg/vrk) samanaikainen anto etinyyliestradiolia (0,03 mg) ja levonorgestreeliä (0,15 mg) sisältävän suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen kanssa ei vaikuttanut kummankaan aineen farmakokinetiikkaan. Kun brivarasetamia annettiin 400 mg/vrk (kaksinkertainen annos suositeltuun enimmäisvuorokausiannokseen verrattuna) yhdessä etinyyliestradiolia (0,03 mg) ja levonorgestreeliä (0,15 mg) sisältävän suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen kanssa, estrogeenin AUC-arvon todettiin pienenevän 27 % ja progestiinin 23 % ilman vaikutusta ovulaation suppressioon. Endogeenisiin merkkiaineisiin lukeutuvien estradiolin, progesteronin, luteinisoivan hormonin (LH), follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) pitoisuus-aikaprofiilit eivät yleensä muuttuneet.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Lääkärin on keskusteltava perhesuunnittelusta ja raskauden ehkäisystä sellaisen brivarasetamia saavan naispotilaan kanssa, joka voi tulla raskaaksi (ks. Raskaus). Jos nainen päättää tulla raskaaksi, brivarasetamin käyttöä on arvioitava uudelleen huolellisesti.

Raskaus

Epilepsiaan ja epilepsialääkkeisiin yleisesti liittyvä riski

Kaikkien epilepsialääkkeiden osalta on osoitettu, että epämuodostumia esiintyy 2–3 kertaa enemmän hoitoa saaneiden epilepsiaa sairastavien naisten jälkeläisillä kuin yleisväestössä, jossa esiintyvyys on noin 3 %. Epämuodostumien on todettu lisääntyvän hoitoa saavassa potilasjoukossa niillä, jotka käyttävät useita lääkkeitä; ei kuitenkaan tiedetä, missä määrin tämä johtuu hoidosta ja/tai perussairaudesta. Epilepsiahoitojen lopettaminen voi pahentaa sairautta, mikä voisi olla haitallista sekä äidille että sikiölle.

Brivarasetamiin liittyvä riski

On vain vähän tietoa brivarasetamin käytöstä raskaana oleville naisille. Brivarasetamin kulkeutumisesta ihmisen istukan läpi ei ole tietoa, mutta brivarasetamin on osoitettu läpäisevän helposti rotan istukan (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Brivarasetamilla ei todettu mahdollista teratogeenisuutta eläintutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

Brivarasetamia käytettiin kliinisissä tutkimuksissa lisälääkkeenä, ja yhdessä karbamatsepiinin kanssa se suurensi karbamatsepiinin aktiivisen metaboliitin, karbamatsepiiniepoksidin, pitoisuutta annoksen mukaan (ks. kohta 4.5). Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä raskaudessa ei pystytty arvioimaan tietojen riittämättömyyden vuoksi.

Varotoimenä brivarasetaamia saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on kliinisesti välttämätöntä (eli jos hyöty äidille on selvästi suurempi kuin mahdollinen riski sikiölle).

Imetys

Brivarasetaami erittyy ihmisen rintamaitoon. On päätettävä lopettaa joko rintaruokinta tai brivarasetaamihoito sen mukaan, mikä on lääkevalmisteen hyöty äidille. Brivarasetaamin ja karbamatsepiinin yhteisannossa karbamatsepiiniepoksidin rintamaitoon erittyvä määrä voi suurentua. Tiedot ovat riittämättömät tämän kliinisen merkityksen arvioimiseksi.

Hedelmällisyys

Saatavilla ei ole tietoa brivarasetaamin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Brivarasetaamihoito ei vaikuttanut rotan hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Brivarasetaamilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Mahdollisten yksilöllisten herkkyyserojen vuoksi joillakin potilailla saattaa ilmetä uneliaisuutta, heitehuimausta ja muita keskushermostoon liittyviä oireita. Potilasta on kehoitettava olemaan ajamatta autoa tai käyttämättä muita mahdollisesti vaarallisia koneita, kunnes hän tietää, miten brivarasetaami vaikuttaa hänen kykynsä suoriutua tällaisista toimista.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Brivarasetaamihoidossa useimmiten (> 10 %) ilmoitetut haittavaikutukset olivat uneliaisuus (14,3 %) ja heitehuimaus (11,0 %). Ne olivat vaikeudeltaan tavallisesti lieviä tai keskivaikeita. Uneliaisuuden ja väsymyksen ilmaantuvuuden ilmoitettiin lisääntyvän annoksen suurenemisen myötä.

Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeytti brivarasetaamin eri annosryhmiin satunnaistetuista potilaista 3,5 % annosryhmässä 50 mg/vrk, 3,4 % annosryhmässä 100 mg/vrk ja 4,0 % annosryhmässä 200 mg/vrk sekä 1,7 % lumelääkeryhmään satunnaistetuista potilaista. Brivarasetaamihoidon lopettamiseen useimmiten johtaneet haittavaikutukset olivat heitehuimaus (0,8 %) ja konvulsio (0,8 %).

Haittavaikutukset taulukoituina

Seuraavassa taulukossa on lueteltu elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin haittavaikutukset, jotka tunnistettiin kolmen lumelääkekontrolloidun, kiinteällä annoksella tehdyn brivarasetaamitutkimuksen vähintään 16 vuoden ikäiset tutkittavat kattavaa turvallisuustietokantaa koskeneessa katsauksessa ja markkinoille tulon jälkeisistä tiedoista.

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintymistiheyden luokassa vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Infektiot	Yleinen	Influenssa
Veri ja imukudos	Melko harvinainen	Neutropenia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Tyypin I yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja	Yleinen	Ruokahalun heikkeneminen

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
ravitseminen		
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Masennus, ahdistuneisuus, unettomuus, ärtyisyys
	Melko harvinainen	Itsetuhoajatukset, psykoottinen häiriö, aggressiivisuus, agitaatio
Hermosto	Hyvin yleinen	Heitehuimaus, uneliaisuus
	Yleinen	Konvulsio, kiertohuimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Ylähengitystieinfektiot, yskä
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, ummetus
Iho ja ihonalainen kudος	Tuntematon	Stevens-Johnsonin oireyhtymä ⁽¹⁾
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsymys

⁽¹⁾ Haittavaikutukset on raportoitu markkinoille tulon jälkeen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Neutropeniaa on ilmoitettu 0,5 %:lla (6/1 099) brivarasetaamia saaneista potilaista ja 0 %:lla (0/459) lumelääkettä saaneista potilaista. Näistä tutkittavista neljän neutrofiilimäärä oli pienentynyt alkutilanteessa, ja se pieneni entisestään brivarasetaamihoidon aloittamisen jälkeen. Yksikään näistä kuudesta neutropeniatapauksesta ei ollut vaikea, ei vaatinut erityistä hoitoa eikä johtanut brivarasetaamihoidon keskeyttämiseen. Yhteenkään tapaukseen ei myöskään liittynyt infektiota.

Itsetuhoajatuksia on ilmoitettu 0,3 %:lla (3/1 009) brivarasetaamia saaneista potilaista ja 0,7 %:lla (3/459) lumelääkettä saaneista potilaista. Epilepsiapotilaille tehdyissä lyhytkestoisissa kliinisissä brivarasetaamitutkimuksissa ei ilmennyt yhtään itsemurhaa eikä itsemurhayritystä; näitä molempia on kuitenkin ilmoitettu avoimissa jatkotutkimuksissa (ks. kohta 4.4).

Kliinisen kehitystyön aikana pienellä joukolla brivarasetaamipotilaita (9/3022) on ilmoitettu välittömään (tyypin I) yliherkkyyteen viittaavia reaktioita.

Pediatriset potilaat

Vähintään yhden kuukauden ikäisillä lapsilla todettu brivarasetaamin turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen aikuisilla todetun turvallisuusprofiilin kanssa. Avoimissa, kontrolloimattomissa pitkäkestoisissa tutkimuksissa itsetuhoajatuksia raportoitiin 4,7 %:lla arvioituista vähintään 6-vuotiaista lapsipotilaista (yleisempiä nuorilla); aikuisilla niitä esiintyi 2,4 %:lla. Käyttäytymisen häiriöitä esiintyi 24,8 %:lla lapsipotilaista ja 15,1 %:lla aikuisista. Suurin osa tapahtumista oli voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita. Ne eivät olleet vakavia eivätkä johtaneet tutkimuslääkityksen lopettamiseen. Lapsilla on lisäksi ilmoitettu haittavaikutuksena psykomotorista yliaktiivisuutta (4,7 %).

Lapsilla, jotka olivat iältään yhdestä kuukaudesta alle neljään vuoteen, ei tunnistettu spesifistä haittavaikutusprofiilia vanhempiin lapsipotilaiden ikäryhmiin verrattuna. Merkittäviä turvallisuustietoja, jotka viittaisivat tietyn haittavaikutuksen suurempaan ilmaantuvuuteen tässä ikäryhmässä, ei tunnistettu. Koska tietoja on vain vähän saatavilla alle 2-vuotiaista lapsista, brivarasetaamin käyttö ei ole aiheellista tässä ikäryhmässä. Saatavilla on vain vähän kliinistä tietoa vastasyntyneistä.

Läkkäät

Brivarasetaamin toisen ja kolmannen vaiheen kehitysohjelmaan osallistuneista 130 iäkkästä tutkittavasta (44:llä oli epilepsia) 100 oli 65–74-vuotiaita ja 30 oli 75–84-vuotiaita. Iäkkäiden ja nuorten aikuispotilaiden turvallisuusprofiilit vaikuttaisivat samankaltaisilta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Brivarasetaamin yliannostuksesta ihmiselle on vain vähän kliinistä kokemusta. Terveellä tutkittavalla, joka otti brivarasetaamia 1 400 mg kerta-annoksena, ilmoitettiin uneliaisuutta ja heitehuimausta. Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu brivarasetaamin yliannostuksen yhteydessä markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa: pahoinvointi, kiertohuimaus, tasapainohäiriöt, ahdistuneisuus, väsymys/uupumus, ärtyneisyys, aggressiivisuus, unettomuus, masennus ja itsetuhoajatukset. Yleisesti ottaen brivarasetaamin yliannostukseen liittyvät haittavaikutukset ovat yhdenmukaisia tunnettujen haittavaikutusten kanssa.

Yliannostuksen hoito

Brivarasetaamin yliannostukseen ei ole olemassa spesifistä vastaläkettä. Yliannostusta tulee hoitaa yleisin elintoimintoja tukevin toimin. Koska alle 10 % brivarasetaamista erittyy virtsaan, hemodialyysi ei odotettavasti suurennakaan brivarasetaamin puhdistumaa merkittävästi (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialäkkeet, muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX23

Vaikutusmekanismi

Brivarasetaamin affiniteetti aivojen synaptiseen vesikkeliproteiini 2A:han (SV2A) on voimakasta ja selektiivistä. SV2A on transmembraaninen glykoproteiini, jota on presynaptisella tasolla hermosoluissa ja umpirauhassoluissa. Tämän proteiinin tarkka tehtävä on vielä selvittämättä, mutta sen on osoitettu vaikuttavan hermovälittäjäaineiden eksosytoosiin. Brivarasetaamin antikonvulsivisen vaikutusmekanismin arvellaan perustuvan ensisijaisesti brivarasetaamin sitoutumiseen SV2A:han.

Kliininen teho ja turvallisuus

Brivarasetaamin teho paikallisalkuisten kohtausten lisäläkkeenä on osoitettu kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, joissa käytettiin kiinteää annosta ja joihin osallistuneet tutkittavat olivat vähintään 16-vuotiaita. Päivittäinen brivarasetaamiannos oli näissä tutkimuksissa 5–200 mg/vrk. Kaikissa tutkimuksissa oli 8 viikon aloitusjakso ja sitten 12 viikon hoitojakso, jonka aikana annosta ei suurennettu. Tutkimuslääkettä sai 1 558 potilasta, joista 1 099 sai brivarasetaamia. Tutkimusten sisäänottoperusteisiin kuuluivat hallitsemattomat paikallisalkuiset kohtaukset huolimatta joko 1:llä tai 2 samanaikaisella epilepsialäkkeellä annetusta hoidosta. Potilailla oli oltava vähintään 8 paikallisalkuista kohtautta aloitusjakson aikana. Kolmannen vaiheen tutkimusten ensisijaiset päätetapahtumat olivat paikallisalkuisten kohtausten esiintymistiheyden prosentuaalinen väheneminen

lumelääkkeeseen verrattuna ja vasteen (paikallisalkuisten kohtausten esiintymistiheyden väheneminen 50 %:lla alkutilanteesta) saavuttaminen 50 %:lla tutkittavista.

Potilaiden tavallisimmin käyttämät epilepsialääkkeet olivat tutkimukseen ottohetkellä karbamatsepiini (40,6 %), lamotrigiini (25,2 %), valproaatti (20,5 %), okskarbatsepiini (16,0 %), topiramaatti (13,5 %), fenytoiini (10,2 %) ja levetirasetaami (9,8 %). Tehdyissä kolmessa tutkimuksessa kohtaustiheyden mediaani oli alkutilanteessa 9 kohtausta 28:aa päivää kohti. Potilailla oli ollut epilepsia keskimäärin noin 23 vuotta.

Taulukossa 2 on tiivistelmä tehoa koskevista tuloksista. Brivarasetaami oli kaiken kaikkiaan tehokas vähintään 16-vuotiaiden potilaiden paikallisalkuisten kohtausten lisälääkkeenä annoksella 50–200 mg/vrk.

Taulukko 2: Päätulokset, jotka koskevat tehoa paikallisalkuisten kohtausten esiintymistiheyteen 28 päivän aikavälillä

Tutkimus	Lume	Brivarasetaami *Tilastollisesti merkitsevä (p-arvo)		
		50 mg/vrk	100 mg/vrk	200 mg/vrk
Tutkimus N01253 ⁽¹⁾				
	n = 96	n = 101		
Hoitoon vastanneita 50 %	16,7	32,7* (p = 0,008)	~	~
Prosentuaalinen väheneminen (%) lumelääkkeeseen verrattuna	ei oleellinen n	22,0* (p = 0,004)	~	~
Tutkimus N01252 ⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Hoitoon vastanneita 50 %	20,0	27,3 (p = 0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p = 0,023)	~
Prosentuaalinen väheneminen (%) lumelääkkeeseen verrattuna	ei oleellinen n	9.2 (p = 0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p = 0,010)	~
Tutkimus N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
Hoitoon vastanneita 50 %	21,6	~	38,9* (p < 0,001)	37,8* (p < 0,001)
Prosentuaalinen väheneminen (%) lumelääkkeeseen verrattuna	ei oleellinen n	~	22,8* (p < 0,001)	23,2* (p < 0,001)

n = satunnaistetut potilaat, jotka saivat vähintään 1 annoksen tutkimuslääkettä

~ Annosta ei tutkittu

* Tilastollisesti merkitsevä

⁽¹⁾ Noin 20 % potilaista sai samanaikaisesti levetirasetaamia.

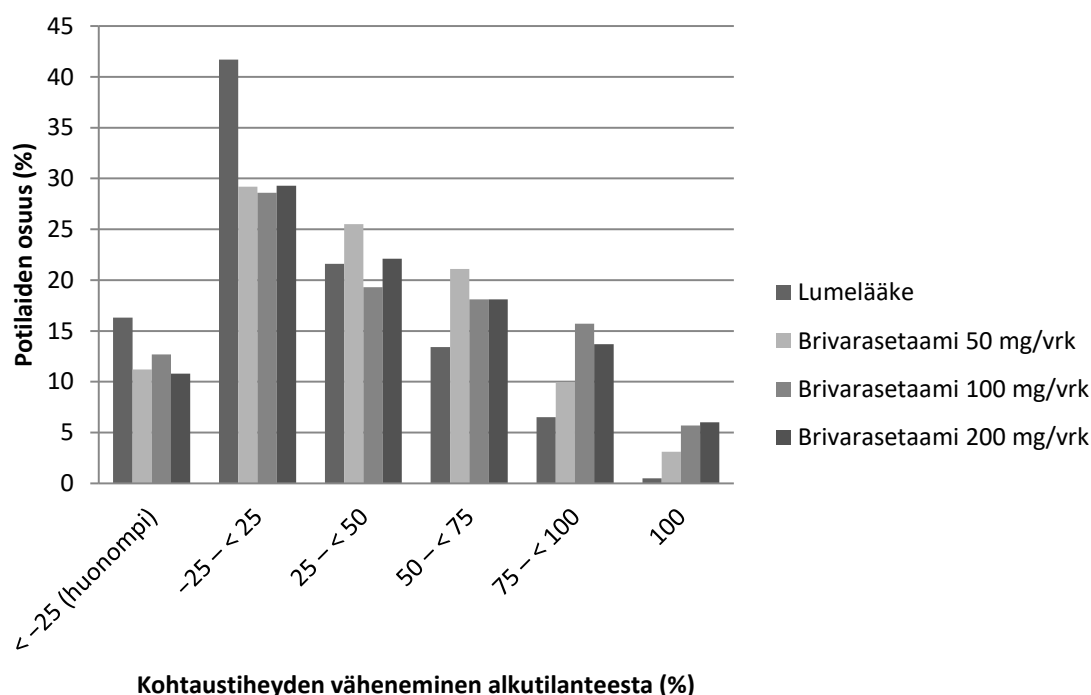
⁽²⁾ N01252-tutkimuksessa ei saavutettu tilastollista merkitsevyyttä ensisijaisen päätetapahtuman suhteen sekventiaalisen tutkimusmenetelmän perusteella. 100 mg:n vuorokausiannos oli nimellisesti merkitsevä.

Kohtaustiheys kliinisissä tutkimuksissa väheni lumelääkkeeseen verrattuna enemmän annoksella 100 mg/vrk kuin annoksella 50 mg/vrk. Brivarasetaamiannosten 50 mg/vrk ja 100 mg/vrk turvallisuusprofiilit olivat samankaltaiset, myös keskushermostoon liittyvien haittatapahtumien ja

pitkäaikaikäytön osalta, lukuun ottamatta uneliaisuuden ja väsymyksen ilmaantuvuuden annoksesta riippuvaista suurenemista.

Kuvassa 1 on potilaiden prosentuaaliset osuudet (pois lukien potilaat, jotka saivat samanaikaisesti levetirasetaamia) sen mukaan, kuinka paljon paikallisalkuiset kohtaukset vähenivät alkutilanteesta 28 päivän aikavälillä kaikissa kolmessa tutkimuksessa. Potilaat, joiden paikallisalkuiset kohtaukset lisääntyivät alkutilanteesta yli 25 %, on esitetty vasemmalla ("huonompi"). Potilaat, joiden paikallisalkuisten kohtausten esiintymistiheys väheni prosentuaalisesti alkutilanteesta, on esitetty neljässä äärimmäisenä oikealla olevassa luokassa. Potilaita, joiden kohtaustiheys väheni vähintään 50 %, oli 20,3 % lumelääkeryhmässä; 34,2 % annosryhmässä 50 mg/vrk; 39,5 % annosryhmässä 100 mg/vrk ja 37,8 % annosryhmässä 200 mg/vrk.

Kuva 1: Potilaiden osuudet (%) kohtaustiheyteen liittyneen vasteen mukaan luokiteltuna brivarasetamiiryhmässä ja lumelääkeryhmässä 12 viikon aikana (koskee kaikkia kolmea kaksoissokkoutettua kliinistä päätutkimusta)



Kolmen kliinisen päätutkimuksen yhdistetyssä analyysissä ei havaittu tehoeroja (mitattuna vasteen saavuttamisena 50 %:lla tutkittavista) annosvälillä 50–200 mg/vrk, silloin kun brivarasetami annettiin yhdessä indusoivien tai ei-indusoivien epilepsialääkkeiden kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa kohtaukset loppuivat 12 viikon hoitojakson aikana 2,5 %:lla (4/161) potilaista brivarasetamin annosryhmässä 50 mg/vrk, 5,1 %:lla (17/332) annosryhmässä 100 mg/vrk ja 4,0 %:lla (10/249) annosryhmässä 200 mg/vrk verrattuna 0,5 %:iin (2/418) lumelääkeryhmässä.

Havaintojen mukaan kohtaustiheyden (28 päivän aikavälillä) prosentuaalisen vähenemisen mediaani parani brivarasetamihoidossa lumelääkkeeseen verrattuna (33,3 %, n = 115) seuraavasti potilailla, joilla oli alkutilanteessa toissijaisesti yleistäviä toonis-kloonisia kohtauksia (kohtaustyyppi IC): 66 %:lla (n = 62) brivarasetamin annosryhmässä 50 mg/vrk, 61,2 %:lla (n = 100) annosryhmässä 100 mg/vrk ja 82,1 %:lla (n = 75) annosryhmässä 200 mg/vrk.

Brivarasetamin tehoa yksinään käytettynä ei ole varmistettu. Brivarasetamia ei suositella käytettäväksi yksinään.

Levetirasetaamihoito

Kahdessa kolmannen vaiheen satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa noin 20 % potilaista sai levetirasetaamia samanaikaisena epilepsialääkkeenä. Tutkittavia oli lukumääräisesti

vähän, mutta brivarasetaamihoidosta ei lumelääkkeeseen verrattuna havaittu olevan hyötyä potilaille, jotka saivat samanaikaisesti levetirasetaamia. Tämä saattaa olla osoitus kilpailevasta sitoutumisesta synaptiseen vesikkeliproteiini 2A:han (SV2A). Mitään uusia turvallisuuteen tai siedettävyyteen liittyviä seikkoja ei havaittu.

Kolmannessa tutkimuksessa tutkimussuunnitelman mukainen analyysi osoitti, että brivarasetaamin annoksilla 100 mg/vrk ja 200 mg/vrk on lumelääkkeeseen verrattuna tehoa potilaisiin, jotka olivat altistuneet levetirasetaamille aiemmin. Brivarasetaamin teho näihin potilaisiin havaittiin vähäisemmäksi kuin potilaisiin, jotka eivät olleet altistuneet levetirasetaamille aiemmin; tämä johtui todennäköisesti siitä, että kyseiset potilaat olivat käyttäneet aiemmin useampia epilepsialääkkeitä ja heidän kohtaustiheytensä oli alkutilanteessa suurempi.

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Kolmeen kaksoissokkoutettuun ja lumekontrolloituun kliiniseen päätutkimukseen osallistui 38 iältään 65–80-vuotiaasta potilasta. Vaikka tutkimuksista saadut tiedot ovat vähäisiä, teho oli verrattavissa nuoremmilla tutkittavilla saavutettuun tehoon.

Avoimet jatkotutkimukset

Pitkäkestoiisiin avoimiin jatkotutkimuksiin otettiin mukaan kaikista tutkimuksista 81,7 % niistä potilaista, jotka pysyivät satunnaistetuissa tutkimuksissa mukana loppuun asti. Kohtauksettomuus saavutettiin 5,3 %:lla (n = 1 500) potilaista, joiden brivarasetaamialtistus kesti satunnaistettuun tutkimukseen mukaanottohetkestä laskettuna 6 kuukautta, verrattuna 4,6 %:iin (n = 1 188) potilaista, joiden brivarasetaamialtistus kesti 12 kuukautta, ja 3,7 %:iin (n = 847) potilaista, joilla joiden brivarasetaamialtistus kesti 24 kuukautta. Koska suuri osa potilaista (26 %) keskeytti osallistumisensa avoimiin tutkimuksiin tehon puutteen vuoksi, kyse on voinut olla valikoitumisharhasta, koska tutkimuksessa mukana pysyneet tutkittavat vastasivat hoitoon paremmin kuin osallistumisensa ennen aikaisesti päättäneet.

Turvallisuusprofiili oli pisimmillään 8 vuoden avoimissa jatkotutkimuksissa samankaltainen kuin lumekontrolloiduissa lyhytkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa.

Pediatriset potilaat

2-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla paikallisalkuisten kohtausten patofysiologia on samankaltainen kuin nuorilla ja aikuisilla. Epilepsialääkkeistä kertynyt kokemus viittaa siihen, että aikuisilla tehtyjen tehokkuustutkimusten tulokset ovat sovellettavissa vähintään 2-vuotiaisiin lapsiin, kunhan annos säädetään lapsille sopivaksi ja hoidon turvallisuus on osoitettu (ks. kohdat 5.2 ja 4.8). Vähintään 2-vuotiaiden potilaiden annokset määritettiin muuttamalla annosta painon perusteella siten, että saavutettavat lääkeainepitoisuudet plasmassa ovat samaa luokkaa kuin tehokkaita annoksia ottavilla aikuisilla (ks. kohta 5.2).

Eräässä pitkäkestoisessa, kontrolloimattomassa, avoimessa turvallisuustutkimuksessa oli mukana lapsia (yhden kuukauden ikäisistä alle 16-vuotiaisiin), joiden hoitoa jatkettiin farmakokinetiikkatutkimuksen loppuun suorittamisen jälkeen (ks. kohta 5.2), lapsia, joiden hoitoa jatkettiin laskimoon annettavan (i.v.) valmisteen turvallisuutta koskeneen tutkimuksen päättymisen jälkeen, sekä lapsia, jotka rekrytoitiin suoraan turvallisuustutkimukseen. Suoraan tutkimukseen otetut lapset aloittivat brivarasetaamihoidon annoksella 1 mg/kg/vrk, ja vasteesta ja siedettävyydestä riippuen annos suurennettiin korkeintaan tasolle 5 mg/kg/vrk kaksinkertaistamalla se viikon välein. Yksikään lapsista ei saanut yli 200 mg:n vuorokausiannosta. Vähintään 50 kg painavien lasten brivarasetaamihoito aloitettiin annoksella 50 mg/vrk, ja vasteesta ja siedettävyydestä riippuen annosta suurennettiin viikon välein 50 mg/vrk kerrallaan korkeintaan tasolle 200 mg/vrk.

Avoimista turvallisuustutkimuksista ja liitännäishoitoa koskeneista farmakokineettisistä tutkimuksista saatujen yhdistettyjen tietojen perusteella 186 lasta, joiden ikä on 1 kuukaudesta alle 16 vuoteen ja joilla on paikallisalkuisia epilepsiakohtauksia, on saanut brivarasetaamia. Näistä 149 lasta on saanut hoitoa vähintään 3 kuukautta, 138 lasta on saanut hoitoa ≥ 6 kuukauden ajan, 123 lasta ≥ 12 kuukauden ajan, 107 lasta ≥ 24 kuukauden ajan ja 90 lasta ≥ 36 kuukauden ajan.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset brivarasetaamin käytöstä yhden tai useamman pediatriksen potilasryhmän paikallisalkuisten epileptisten kohtausten hoidossa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Brivarasetaamin kalvopäällysteisillä tableteilla, oraaliuoksella ja injektionesteellä laskimoon on sama AUC-arvo, sen sijaan enimmäispitoisuus plasmassa on hieman suurempi laskimoon annon kuin suun kautta annon jälkeen. Brivarasetaamin farmakokinetiikka on lineaarinen ja ajasta riippuvainen ja vaihtelee vain vähän yksilöiden sisäisesti ja välisesti. Brivarasetaami imeytyy täydellisesti, sitoutuu proteiineihin hyvin vähän, erittyy munuaisteste laajan biotransformaation kautta, ja sen metaboliitit ovat farmakologisesti inaktiivisia.

Imeytyminen

Suun kautta otettu brivarasetaami imeytyy nopeasti ja täydellisesti, ja sen absoluuttinen biologinen hyötöosuus on noin 100 %. Tyhjään mahaan otettujen tablettien $t_{\max}$ saavutetaan 1 tunnin mediaanijassa (vaihteluväli 0,25–3 h).

Brivarasetaamin ottaminen hyvin rasvaisen aterian yhteydessä hidasti imeytymistä (mediaani $t_{\max}$ 3 h) ja pienensi brivarasetaamin enimmäispitoisuutta plasmassa (37 % pienempi). Sen sijaan imeytymisosuus pysyi muuttumattomana.

Jakautuminen

Brivarasetaami sitoutuu heikosti (≤ 20 %) plasman proteiineihin. Jakautumistilavuus on 0,5 l/kg, mikä vastaa lähes elimistön kokonaisnestemäärää.

Rasvaliukoisuutensa vuoksi (log P) brivarasetaami läpäisee solukalvon hyvin.

Biotransformaatio

Brivarasetaami metaboloituu ensisijaisesti amidiryhmän hydrolyysin kautta vastaavaksi karboksyylihapoksi (noin 60 % eliminaatiosta) ja toissijaisesti propyyilisivuketjun hydroksylaation kautta (noin 30 % eliminaatiosta). Maksassa ja muualla kuin maksassa oleva amidohydrolaasi edesauttaa amidiryhmän hydrolyysia karboksyylihappometaboliitiksi (34 % annoksesta virtsassa). Brivarasetaami hydroksyloituu *in vitro* ensisijaisesti CYP2C19-välitteisesti. Kumpikin metaboliitti metaboloituu edelleen muodostaen saman hydroksihapon ensisijaisesti karboksyylihappometaboliitin propyyilisivuketjun hydroksylaation kautta (pääasiassa CYP2C9:n välityksellä). Yksilöillä, joilla on inefektiivisiä CYP2C19-mutaatioita, hydroksimetaboliitin muodostuminen vähenee kertoimella 10 *in vivo*, samalla kun brivarasetaamipitoisuus suurenee 22 % niillä, joilla on vähintään yksi mutanttialleeli, ja 42 % niillä, joilla on molemmat mutanttialleelit. Nämä kolme metaboliittia ovat farmakologisesti inaktiivisia.

Eliminaatio

Brivarasetaami eliminoiduu ensisijaisesti metaboloitumalla ja erittymällä virtsaan. Yli 95 % annoksesta, myös metaboliitit, erittyvät virtsaan 72 tunnissa annoksen ottamisesta. Alle 1 % annoksesta erittyy ulosteisiin, ja alle 10 % brivarasetaamista erittyy muuttumattomana virtsaan. Loppuvaiheen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) plasmassa on noin 9 tuntia. Kokonaispuhdistuma potilaiden plasmasta oli arviolta 3,6 l/h.

Lineaarisuus

Farmakokinetiikka on annoksesta riippuvainen 10 mg:sta vähintään 600 mg:aan.

Yhteisvaikutukset lääkeaineiden kanssa

Brivarasetaami poistuu elimistöstä monia eri reittejä pitkin, mukaan lukien munuaisteitse, CYP:stä riippumattoman hydrolyysin välityksellä ja CYP-välitteisten hapettumisreaktioiden kautta. Brivarasetaami ei ole *in vitro* ihmisen P-glykoproteiinin (P-gp) eikä monilääkeresistenssiin liittyvien proteiini 1:n (MRP1) tai proteiini 2:n (MRP2) eikä todennäköisesti orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidien 1B1 (OATP1B1) ja OAT1B3 substraatti.

In vitro -määritysten mukaan yhdenkään CYP:n (esim. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ja CYP3A4) estäjistä ei pitäisi vaikuttaa merkittävästi brivarasetaamin poistumiseen elimistöstä.

Brivarasetaami ei estänyt *in vitro* kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina CYP1A2:ta, CYP2A6:ta, CYP2B6:ta, CYP2C8:aa, CYP2C9:ää, CYP2D6:ta, CYP3A4:ää eikä P-gp-, BCRP-, BSEP- MRP2-, MATE-K-, MATE-1-, OATP1B1-, OATP1B3-, OAT1- tai OCT1-kuljettajaproteiineja. Brivarasetaami ei indusoinut CYP1A2:ta *in vitro*.

Erityisryhmien farmakokinetiikka

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Iäkkäille (65–79 v) tehdyssä tutkimuksessa, jossa tutkittavien kreatiniinipuhdistuma oli 53–98 ml/min/1,73 m² ja brivarasetaamiannostus 400 mg/vrk kahdesti vuorokaudessa, brivarasetaamin puoliintumisaika plasmassa oli 7,9 tuntia 65–75-vuotiailla ja 9,3 tuntia yli 75-vuotiailla. Brivarasetaamin tasapainotilan puhdistuma plasmassa oli samaa luokkaa (0,76 ml/min/kg) kuin tutkituilla terveillä nuorilla miehillä (0,83 ml/min/kg) (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimus, johon osallistuneilla tutkittavilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min/1,73 m² ilman dialyysihoidon tarvetta), osoitti, että brivarasetaamin AUC-arvo plasmassa oli kohtalaisesti suurentunut (+21 %) suhteessa terveisiin verrokkeihin, samalla kun karboksyylihappometaboliitin AUC-arvo oli suurentunut 3-kertaiseksi, hydroksimetaboliitin 4-kertaiseksi ja hydroksihappometaboliitin 21-kertaiseksi. Näiden inaktiivisten metaboliittien munuaispuhdistuma pieneni kertoimella 10. Hydroksihappometaboliitilla ei todettu mitään turvallisuushuolia prekliinisissä tutkimuksissa. Brivarasetaamia ei ole tutkittu hemodialyysihoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksakirroosipotilaille (Child-Pugh-luokat A, B ja C) tehty farmakokineettinen tutkimus osoitti brivarasetaamialtistuksen suurenevan sairauden vaikeusasteesta riippumatta suurin piirtein saman verran (50 %, 57 % ja 59 %) kuin kaltaistetuilla terveillä verrokeilla (ks. kohta 4.2).

Paino

Tasapainotilassa pitoisuus plasmassa pienenee arviolta 40 % potilailla, jotka painavat 46–115 kg. Tätä eroa ei kuitenkaan pidetä kliinisesti merkityksellisenä.

Sukupuoli

Brivarasetaamin farmakokinetiikassa ei ole kliinisesti merkityksellisiä eroja sukupuolten välillä.

Rotu

Rotu (valkoihoinen, aasialainen) ei vaikuttanut brivarasetaamin farmakokinetiikkaan merkittävästi epilepsiapotilaille tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä mallinnuksessa. Jotain muuta etnistä alkuperää olevia potilaita oli lukumääräisesti vähän.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

EC₅₀-arvo (plasman brivarasetaamipitoisuus, joka vastaa 50 %:a enimmäisvaikutuksesta) oli arviolta 0,57 mg/l. Tämä pitoisuus plasmassa on hieman suurempi kuin mediaanialtistus, joka saavutetaan brivarasetaamiannoksella 50 mg/vrk. Kohtaustiheyttä saadaan vähennettyä entisestään suurentamalla vuorokausiannos 100 mg:aan, ja tasanne saavutetaan vuorokausiannoksella 200 mg.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettisessä tutkimuksessa, johon kuului 3 viikon pituinen arviointijakso ja jossa oraaliliuksena annettun brivarasetamin annosta suurennettiin aina samansuuruisina lisäyksinä kolmessa vaiheessa viikon välein, arvioitiin 99:ää tutkittavaa, joiden ikä oli 1 kk – < 16 vuotta. Brivarasetamia annettiin viikon välein suurennettuina annoksina, jotka olivat noin 1 mg/kg/vrk, 2 mg/kg/vrk ja 4 mg/kg/vrk. Kaikki annokset säädettiin painon perusteella, eivätkä ne ylittäneet enimmäisannoksia 50 mg/vrk, 100 mg/vrk ja 200 mg/vrk. Arviointijakson lopussa tutkittavat saattoivat soveltua pitkäkestoiseen seurantatutkimukseen, jossa hoitoa jatkettiin tutkittavan viimeksi saamalla annoksella (ks. kohta 4.8). Pitoisuuden plasmassa osoitettiin olevan suhteessa annokseen kaikissa ikäryhmissä. Populaatiofarmakokineettinen mallinnus perustui 3 viikkoa kestäneestä farmakokineettisestä tutkimuksesta sekä käynnissä olevasta pitkän aikavälin seurantatutkimuksesta harvassa näytteenotossa saatuun pitoisuutta plasmassa koskevaan aineistoon. Analyysissä oli mukana 232 pediatria epilepsiapotilasta, jotka olivat iältään kahdesta kuukaudesta 17 vuoteen. Analyysi osoitti, että annokset 5,0 mg/kg/vrk (paino 10–20 kg) ja 4,0 mg/kg/vrk (paino 20–50 kg) tuottavat plasmaan saman keskimääräisen vakaan tilan pitoisuuden kuin aikuisten annostus 200 mg/vrk. Arvioitu plasmapuhdistuma oli 10 kg painavilla lapsilla 0,96 l/h; 20 kg painavilla lapsilla 1,61 l/h; 30 kg painavilla lapsilla 2,18 l/h; ja 50 kg painavilla lapsilla 3,19 l/h. Vertailun vuoksi aikuispotilaiden (paino 70 kg) plasmapuhdistuman arvioitiin olevan 3,58 l/h. Tällä hetkellä saatavilla ei ole kliinistä tietoa vastasyntyneistä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologisissa turvallisuustutkimuksissa vaikutukset kohdistuivat vallitsevasti keskushermostoon (lähinnä keskushermoston toiminnan ohimenevä vaimentuminen ja spontaanin lokomotorisen aktiivisuuden väheneminen), ja niitä todettiin annoksilla, jotka olivat moninkertaisia (yli 50-kertaisia) verrattuna brivarasetamin farmakologisesti vaikuttavaan annokseen, 2 mg/kg. Oppiminen ja muistin toiminta eivät muuttuneet.

Maksatoksiset vaikutukset (lähinnä porfyria) olivat löydös, jota ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa mutta joka todettiin koirilla tehdyissä toistuvan annon toksisuustutkimuksissa, silloin kun kliininen altistus oli samaa luokkaa kuin kliininen altistus plasmassa AUC-arvona. Brivarasetamista ja sen rakenteellisesta sukulaisyhdisteestä kertyneet toksikologiset tiedot osoittavat kuitenkin, että koirien maksamuutokset ovat kehittyneet sellaisten mekanismien kautta, jotka eivät ole ihmiselle merkityksellisiä. Rotilla ja apinoilla ei todettu haitallisia maksamuutoksia brivarasetamin pitkäaikaisen annon jälkeen, kun altistus oli 5- ja 42-kertainen verrattuna kliiniseen altistukseen AUC-arvona. Apinoilla keskushermostoon liittyneitä merkkejä (lamautuminen, tasapainon menetys, liikkeiden kömpelyys) ilmeni kun altistus oli 64 kertaa suurempi kuin kliininen C_{max} ; nämä vaikutukset lievenivät ajan myötä.

Geenitoksisuustutkimuksissa ei todettu mutageenistä eikä klastogeenistä aktiivisuutta. Karsinogeenisuustutkimuksissa ei ilmennyt viitteitä onkogeenisuudesta rotilla. Sen sijaan uroshiirten hepatosellulaaristen kasvainten ilmaantuvuuden suurenemisen arvellaan johtuvan jostakin muusta kuin geenitoksisesta vaikutustavasta, joka liittyy fenobarbitaalityypiseen maksaentsyymien induktioon; tämä on tunnetusti spesifisesti jyräsiiröihin liittyvä ilmiö.

Brivarasetami ei vaikuttanut rottien tai kaniinien hedelmällisyyteen kummallakaan sukupuolella, eikä sen osoitettu olevan teratogeeninen kummallekaan eläinlajille. Kaniineilla todettiin alkiotoksisuutta emolle toksisilla brivarasetamiannoksilla, jolloin altistustaso oli 8 kertaa suurempi kuin suositellulla enimmäisannoksella saavutettava kliininen altistus AUC-arvona. Brivarasetamin osoitettiin läpäisevän helposti rotan istukan ja erittyvän imettävän rotan maitoon pitoisuuksina, jotka vastaavat pitoisuuksia emon plasmassa.

Brivarasetamin ei aiheuttanut rotille riippuvuuden riskiä.

Nuorilla eläimillä tehdyt tutkimukset

Brivarasetaamialtistuksella, joka oli 6–15 kertaa suurempi kuin suositellulla enimmäisannoksella saavutettava kliininen altistus AUC-arvona, oli nuorten rottien kehitykseen haitallisia vaikutuksia (ts. kuolleisuus, kliiniset merkit, tavanomaista pienempi ruumiinpaino ja tavanomaista pienempi aivojen paino). Haittavaikutuksia ei todettu keskushermoston toimintakokeissa eikä neuropatologisissa tai aivojen histopatologisissa tutkimuksissa. Kun brivarasetaamialtistus oli 6 kertaa suurempi kuin suositellulla enimmäisannoksella saavutettava kliininen altistus AUC-arvona, brivarasetaamin nuorille koirille aiheuttamat muutokset olivat samankaltaisia kuin täysikasvuisilla eläimillä havaitut. Yhteenkään kehityksen tai kypsymisen tavanomaiseen päätetapahtumaan kohdistuneita haittavaikutuksia ei ilmennyt.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumsitraatti
Sitruunahappo, vedetön (pH:n säätöön)
Metyyliparahyoksibentsoaatti (E218)
Karmelloosinatrium
Sukraloosi
Sorbitoli, nestemäinen (E420)
Glyseroli (E422)
Vadelma-aromi (propyleeniglykoli (E1520) 90–98 %)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.
Avaamisen jälkeen: 8 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

300 ml:n meripihkanvärinen lasipullo (tyyppi III), jossa on valkoinen lapsiturvallinen suljin (polypropeeni) rasiassa, jossa on myös asteikollinen 5 ml:n (sininen mitta-asteikko) ja 10 ml:n (musta mitta-asteikko) mittaruisku (polypropeeni, polyeteeni) ja ruiskun sovitin (polyeteeni).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste, sekä laimentamaton että laimennettu, tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

UCB Pharma S.A.

Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1073/021

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. tammikuuta 2016
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. lokakuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Briviact 10 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 10 mg brivarasetaamia.

Yksi 5 ml:n injektio-/infuusionestettä sisältää 50 mg brivarasetaamia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra injektio-/infuusionestettä sisältää 3,8 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos (injektio-/infuusioneste)

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Briviact on tarkoitettu lisälääkkeeksi paikallisalkuisten toissijaisesti yleistyvien tai yleistymättömien kohtausten hoitoon epilepsiaa sairastaville aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Brivarasetaami-injektio-/infuusioneste on vaihtoehtoinen antoreitti potilaalle, jolle ei tilapäisesti voida antaa hoitoa suun kautta. Brivarasetaamin antamisesta laskimoon kahdesti vuorokaudessa yli 4 päivän ajan ei ole kokemusta.

Yhteenveto suositellusta annostuksesta aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille on seuraavassa taulukossa. Annos annetaan kahteen yhtä suureen annokseen jaettuna noin 12 tunnin välein.

Suosittelun aloitusannos	Suosittelun ylläpitoannos	Terapeuttinen annosalue*
Nuoret ja lapset, jotka painavat vähintään 50 kg, sekä aikuiset		
50 mg/vrk (tai 100 mg/vrk)**	100 mg/vrk	50–200 mg/vrk
Nuoret ja lapset, jotka painavat vähintään 20 kg, mutta alle 50 kg		
1 mg/kg/vrk (korkeintaan 2 mg/kg/vrk)**	2 mg/kg/vrk	1–4 mg/kg/vrk
Lapset, jotka painavat vähintään 10 kg, mutta alle 20 kg		
1 mg/kg/vrk (korkeintaan 2,5 mg/kg/vrk)**	2,5 mg/kg/vrk	1–5 mg/kg/vrk

* Annosta voi muuttaa potilaan yksilöllisen vasteen mukaan tällä tehokkaalla annosalueella.

** Mikäli lääkäri pitää sitä tarpeellisenä kohtausten saamiseksi hallintaan.

Aikuiset

Brivarasetaamihoidon voi aloittaa joko laskimoon tai suun kautta. Siirryttäessä suun kautta annosta laskimoon antoon tai päinvastoin on kokonaisvuorokausiannos ja antotiheys pidettävä muuttumattomana.

Suosittelut aloitusannos on joko 50 mg/vrk tai 100 mg/vrk sen mukaan, millaiseksi lääkäri arvioi kohtausten vähentämistarpeen verrattuna mahdollisiin haittavaikutuksiin. Annosta voi muuttaa potilaan yksilöllisen vasteen ja hoidon siedettävyyden mukaan tehokkaalla annosvälillä 50–200 mg/vrk.

Vähintään 50 kg painavat lapset ja nuoret

Suosittelut aloitusannos on 50 mg/vrk. Brivarasetaamihoito voidaan aloittaa myös annoksella 100 mg/vrk, jos lääkäri pitää sitä tarpeellisena kohtausten saamiseksi hallintaan. Suositeltu ylläpitoannos on 100 mg/vrk. Annosta voidaan säätää potilaan yksilöllisen vasteen perusteella tehokkaalla annosalueella 50–200 mg/vrk.

Vähintään 20 kg, mutta alle 50 kg painavat lapset ja nuoret

Suosittelut aloitusannos on 1 mg/kg/vrk. Brivarasetaamihoito voidaan aloittaa myös annoksella, joka on korkeintaan 2 mg/kg/vrk, jos lääkäri pitää sitä tarpeellisena kohtausten saamiseksi hallintaan. Suositeltu ylläpitoannos on 2 mg/kg/vrk. Annosta voidaan säätää potilaan yksilöllisen vasteen perusteella tehokkaalla annosalueella 1–4 mg/kg/vrk.

Vähintään 10 kg, mutta alle 20 kg, painavat lapset

Suosittelut aloitusannos on 1 mg/kg/vrk. Brivarasetaamihoito voidaan aloittaa myös annoksella, joka on korkeintaan 2,5 mg/kg/vrk, jos lääkäri pitää sitä tarpeellisena kohtausten saamiseksi hallintaan. Suositeltu ylläpitoannos on 2,5 mg/kg/vrk. Annosta voidaan säätää potilaan yksilöllisen vasteen perusteella tehokkaalla annosalueella 1–5 mg/kg/vrk.

Annoksen jääminen väliin

Jos potilaalta jää väliin yksi tai useampia annoksia, on suositeltavaa ottaa yksi kerta-annos heti asian muistuessaa mieleen ja seuraava annos tavanomaiseen aikaan joko aamulla tai illalla. Näin saatetaan välttyä plasman brivarasetaamipitoisuuden pienenemiseltä alle tehokkaan pitoisuuden ja tästä johtuvien satunnaisten kohtausten ilmaantuminen.

Hoidon lopettaminen

Jos brivarasetaamihoito on lopetettava vähintään 16-vuotiailla potilailla, suositellaan annoksen asteittaista pienentämistä 50 mg:lla/vrk viikoittain.

Jos brivarasetaamihoito on lopetettava alle 16-vuotiailla potilailla, suositellaan annoksen pienentämistä enintään puolella annoksella viikoittain, kunnes annos on 1 mg/kg/vrk (potilaat, joiden paino on alle 50 kg) tai 50 mg/vrk (potilaat, joiden paino on 50 kg tai enemmän).

Kun hoitoa on annettu 1 viikon ajan annoksella 50 mg/vrk, suositellaan tämän jälkeen vielä viimeistä hoitoviikkoa annoksella 20 mg/vrk.

Eriyisryhmät

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäälle potilaalle (ks. kohta 5.2).

Kliininen kokemus valmisteiden käytöstä vähintään 65-vuotiailla potilailla on vähäistä.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaalle, jolla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Tietojen puuttumisen vuoksi brivarasetamia ei suositella loppuvaiheen munuaistautia sairastavalle potilaalle, joka saa dialyysihoidoa. Aikuisista saatujen tietojen perusteella annosta ei tarvitse muuttaa lapsipotilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista lapsipotilaista ei ole kliinisiä tietoja saatavilla.

Maksan vajaatoiminta

Altistus brivarasetaamille suureni aikuispotilaissa, joilla oli pitkäaikainen maksasairaus.

Maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille suositellaan seuraavia annosmuutoksia maksan vajaatoiminnan vaikeusasteesta riippumatta. Annos jaetaan kahteen osaan ja annetaan noin 12 tunnin välein (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Kliinisiä tietoja ei ole saatavilla maksan vajaatoimintaa sairastavista lapsipotilaista.

Ikä ja paino	Suosittelut aloitusannos	Suurin suositeltu vuorokausiannos
Nuoret ja lapset, jotka painavat vähintään 50 kg, sekä aikuiset	50 mg/vrk	150 mg/vrk
Nuoret ja lapset, jotka painavat vähintään 20 kg, mutta alle 50 kg	1 mg/kg/vrk	3 mg/kg/vrk
Lapset, jotka painavat vähintään 10 kg, mutta alle 20 kg	1 mg/kg/vrk	4 mg/kg/vrk

Alle 2-vuotiaat pediatriiset potilaat

Brivarasetaamin tehoa alle 2-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2, mutta annostusta koskevia suosituksia ei voida antaa.

Antotapa

- Bolus laskimoon: brivarasetaamin voi antaa laimentamattomana boluksena laskimoon.
- Laskimoinfuusio: brivarasetaamin voi laimentaa yhteensopivalla laimentimella ja antaa 15 minuutin laskimoinfuusiona (ks. kohta 6.6). Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Brivarasetaamin bolusinjektiota tai laskimoinfuusiota ei ole tutkittu akuuteissa tiloissa, esim. epileptisessä sarjakohtauksessa (*status epilepticus*), eikä sitä siksi suositella akuutteihin tiloihin.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai muille pyrrolidonijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Itsetuhoajatukset ja -käyttäytyminen

Epilepsialääkkeiden, myös brivarasetaamin, käyttäjillä on ilmoitettu itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä lääkkeen käyttötarkoituksesta riippumatta. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen kliinisten epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismia ei tunneta, eikä lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois brivarasetaamin käyttäjillä.

Potilaita tulee seurata itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli itsetuhoajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy. Ks. myös kohdasta 4.8 lapsipotilaita koskevat tiedot.

Maksan vajaatoiminta

Kliiniset tiedot brivarasetaamin käytöstä potilaalle, jolla on entuudestaan maksan vajaatoiminta, ovat vähäisiä. Annoksen muuttamista suositellaan maksan vajaatoimintapotilaalle (ks. kohta 4.2).

Vaikeat ihoreaktiot (SCAR)

Vaikeita ihoreaktioita (SCAR), mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), jotka voivat olla hengenvaarallisia tai johtaa kuolemaan, on raportoitu brivarasetamihoidon yhteydessä. Potilaalle on kerrottava lääkkeen määräämisen yhteydessä ihoreaktioiden oireista ja löydöksistä, ja potilasta on seurattava tarkoin niiden varalta. Jos näihin reaktioihin viittaavia oireita ja löydöksiä ilmenee, brivarasetamihoito on lopetettava välittömästi ja sen sijaan on harkittava jotakin vaihtoehtoisia hoitoa.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 19,1 mg natriumia per injektiopullo, mikä vastaa 1 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Virallisia yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisille.

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikainen levetirasetamihoito

Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistuneiden lukumäärä oli tosin pieni, brivarasetamista ei havaittu olevan hyötyä lumelääkkeeseen verrattuna potilaille, jotka ottivat samanaikaisesti levetirasetamia. Mitään uusia turvallisuuteen tai siedettävyyteen vaikuttavia seikkoja ei havaittu (ks. kohta 5.1).

Yhteisvaikutus alkoholin kanssa

Farmakokineettisessä ja farmakodynaamisessa yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa terveille tutkittaville annettiin 200 mg brivarasetamia kerta-annoksena ja 0,6 g/l etanolia jatkuvana infuusiona, ei ilmennyt farmakokineettistä yhteisvaikutusta, mutta brivarasetami noin kaksinkertaisti alkoholin vaikutuksen psykomotoriseen toimintaan, tarkkaavuuteen ja muistiin. Brivarasetamin ja alkoholin samanaikaista käyttöä ei suositella.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset brivarasetamin farmakokinetiikkaan

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että brivarasetamiin liittyvä yhteisvaikutusten mahdollisuus on pieni. Brivarasetami metaboloituu pääasiassa hydrolysoitumalla CYP:stä riippumattomasti. Se metaboloituu myös CYP2C19-välitteisesti hydroksyloitumalla (ks. kohta 5.2).

Voimakkaiden CYP2C19:n estäjien (esim. flukonatsoli, fluvoksamiini) samanaikainen anto voi suurentaa plasman brivarasetamipitoisuutta, mutta kliinisesti merkityksellisen CYP2C19-välitteisen yhteisvaikutuksen riskiä pidetään pienenä. Saatavilla olevien vähäisten kliinisten tietojen perusteella on näyttöä siitä, että samanaikainen kannabidiolin antaminen saattaa lisätä brivarasetamin pitoisuutta plasmassa, mahdollisesti CYP2C19-eston kautta, mutta sen kliininen merkittävyys on epävarmaa.

Rifampisiini

Entsyymejä voimakkaasti indusoivan rifampisiinin samanaikainen anto (600 mg/vrk 5 päivän ajan) terveille tutkittaville pienensi brivarasetamin AUC (plasman pitoisuus-aikakuvaajan alle jäävää pinta-alaa) -arvoa 45 %. Lääkettä määräävän lääkärin on harkittava brivarasetamiannoksen muuttamista potilaalle, jolle aloitetaan rifampisiinihoito tai jonka rifampisiinihoito lopetetaan.

Entsyymejä voimakkaasti indusoivat epilepsialääkkeet

Entsyymejä voimakkaasti indusoivien epilepsialääkkeiden (karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini) samanaikainen anto pienentää plasman brivarasetamipitoisuutta, mutta annosta ei tarvitse muuttaa (ks. taulukko 1).

Muut entsyymejä indusoivat epilepsialääkkeet

Myös muut entsyymejä voimakkaasti indusoivat aineet (kuten mäkikuisma [*Hypericum perforatum*]) saattavat pienentää systeemistä brivarasetaamialtistusta. Siksi varovaisuutta on noudatettava mäkikuismahoidon aloittamisessa ja lopettamisessa.

Brivarasetaamin vaikutukset muihin lääkeaineisiin

Kun brivarasetaamiannos oli joko 50 mg/vrk tai 150 mg/vrk, se ei vaikuttanut (CYP3A4-välitteisesti metaboloituvan) midatsolaamin AUC-arvoon. Kliinisesti merkityksellisten CYP3A4-yhteisvaikutusten riskiä pidetään pienenä.

In vitro -tutkimusten mukaan brivarasetaami estää CYP450-isoformeja, lukuun ottamatta CYP2C19:ää, joko vain vähän tai ei lainkaan. Brivarasetaami saattaa suurentaa CYP2C19-välitteisesti metaboloituvien lääkeaineiden (esim. lansopratsolin, omepratsolin, diatsepaamin) pitoisuutta plasmassa. *In vitro* -tutkimuksissa brivarasetaami ei indusoinut CYP1A1/2-entsyymejä mutta indusoi CYP3A4:ää ja CYP2B6:ta. CYP3A4:n indusointia ei todettu *in vivo* (ks. edellä midatsolaamia koskeva tieto). CYP2B6:n indusointia ei ole tutkittu *in vivo*, ja brivarasetaami saattaa pienentää CYP2B6-välitteisesti metaboloituvien lääkeaineiden (esim. efavirentsin) pitoisuutta plasmassa. *In vitro* -yhteisvaikutustutkimuksissa, joissa selvitettiin kuljettajaproteiineihin mahdollisesti kohdistuvia estovaikutuksia, todettiin, ettei kliinisesti merkityksellisiä vaikutuksia ollut, lukuun ottamatta OAT3:a. Brivarasetaamin IC₅₀-arvo (pitoisuus, jolla puolet reaktiosta estyy) OAT3:n estossa *in vitro* on 42 kertaa suurempi kuin kliinisellä enimmäisannoksella saavutettava C_{max}-arvo. Brivarasetaamiannos 200 mg/vrk saattaa suurentaa OAT3:n kuljettamien lääkeaineiden pitoisuutta plasmassa.

Epilepsialääkkeet

Brivarasetaamin (50–200 mg/vrk) ja muiden epilepsialääkkeiden mahdollisia yhteisvaikutuksia on selvitetty analyysissa, jossa yhdistettiin plasman lääkepitoisuusmääritysten tulokset kaikista toisen ja kolmannen vaiheen tutkimuksista, toisen ja kolmannen vaiheen lumekontrolloitujen kliinisten tutkimusten populaatiofarmakokineettisestä analyysistä sekä erityisistä lääke-lääkeyhteisvaikutuksia selvittäneistä yhteisvaikutustutkimuksista (tutkitut epilepsialääkkeet: karbamatsepiini, lamotrigiini, fenytoiini ja topiramaatti). Taulukossa 1 on tiivistelmä yhteisvaikutusten vaikutuksesta plasman pitoisuuteen (↑ = suurenee, ↓ = pienenee, AUC = plasman pitoisuus-aikakuvaajan alle jäävä pinta-ala, C_{max} = todettu enimmäispitoisuus).

Taulukko 1: Farmakokineettiset yhteisvaikutukset brivarasetaamin ja muiden epilepsialääkkeiden välillä

Samanaikaisesti annettu epilepsialääke	Epilepsialääkkeen vaikutus plasman brivarasetaamipitoisuuteen	Brivarasetaamin vaikutus plasman epilepsialääkepitoisuuteen
Karbamatsepiini	AUC 29 % ↓ C _{max} 13 % ↓ Annosta ei tarvitse muuttaa	Karbamatsepiini – ei vaikutusta Karbamatsepiiniepoksidi ↑ (ks. teksti jäljempänä) Annosta ei tarvitse muuttaa
Klobatsaami	Ei tietoa saatavana	Ei vaikutusta
Klonatsepaami	Ei tietoa saatavana	Ei vaikutusta
Lakosamidi	Ei tietoa saatavana	Ei vaikutusta
Lamotrigiini	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta
Levetirasetaami	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta
Okskarbatsepiini	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta (monohydroksijohdos, MHD)
Fenobarbitaali	AUC 19 % ↓ Annosta ei tarvitse muuttaa	Ei vaikutusta
Fenytoiini	AUC 21 % ↓ Annosta ei tarvitse muuttaa	Ei vaikutusta ^a AUC 20 % ↑ ^a C _{max} 20 % ↑
Pregabaliini	Ei tietoa saatavana	Ei vaikutusta

Topiramaatti	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta
Valproiinihappo	Ei vaikutusta	Ei vaikutusta
Tsonisamidi	Ei tietoa saatavana	Ei vaikutusta

^aperustuu tutkimukseen, jossa brivarasetamia annettiin supratherapeuttisena annoksena 400 mg/vrk.

Karbatmatsepiini

Brivarasetami estää epoksidihydrolaasia kohtalaisesti ja palautuvasti, jolloin karbatmatsepiinin aktiivisen metaboliitin, karbatmatsepiiniepoksidin, pitoisuus suurenee. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa plasman karbatmatsepiiniepoksidipitoisuus suureni keskimäärin 37 % brivarasetamiannoksella 50 mg/vrk, 62 % annoksella 100 mg/vrk ja 98 % annoksella 200 mg/vrk vain hieman vaihdellen. Turvallisuuteen liittyviä riskejä ei havaittu. Brivarasetami ja valproaatti eivät vaikuttaneet karbatmatsepiiniepoksidin AUC-arvoon additiivisesti.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Brivarasetamin (100 mg/vrk) samanaikainen anto etinyyliestradiolia (0,03 mg) ja levonorgestreeliä (0,15 mg) sisältävän suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen kanssa ei vaikuttanut kummankaan aineen farmakokinetiikkaan. Kun brivarasetamia annettiin 400 mg/vrk (kaksinkertainen annos suositeltuun enimmäisvuorokausiannokseen verrattuna) yhdessä etinyyliestradiolia (0,03 mg) ja levonorgestreeliä (0,15 mg) sisältävän suun kautta otettavan ehkäisyvalmisteen kanssa, estrogeenin AUC-arvon todettiin pienenevän 27 % ja progestiinin 23 % ilman vaikutusta ovulaation suppressioon. Endogeenisiin merkkiaineisiin lukeutuvien estradiolin, progesteronin, luteinisoivan hormonin (LH), follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin (SHBG) pitoisuus-aikaprofiilit eivät yleensä muuttuneet.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Lääkärin on keskusteltava perhesuunnittelusta ja raskauden ehkäisystä sellaisen brivarasetamia saavan naispotilaan kanssa, joka voi tulla raskaaksi (ks. Raskaus).

Jos nainen päättää tulla raskaaksi, brivarasetamin käyttöä on arvioitava uudelleen huolellisesti.

Raskaus

Epilepsiaan ja epilepsialääkkeisiin yleisesti liittyvä riski

Kaikkien epilepsialääkkeiden osalta on osoitettu, että epämuodostumia esiintyy 2–3 kertaa enemmän hoitoa saaneiden epilepsiaa sairastavien naisten jälkeläisillä kuin yleisväestössä, jossa esiintyvyys on noin 3 %. Epämuodostumien on todettu lisääntyvän hoitoa saavassa potilasjoukossa niillä, jotka käyttävät useita lääkkeitä; ei kuitenkaan tiedetä, missä määrin tämä johtuu hoidosta ja/tai perussairaudesta. Epilepsiahoitojen lopettaminen voi pahentaa sairautta, mikä voisi olla haitallista sekä äidille että sikiölle.

Brivarasetamiin liittyvä riski

On vain vähän tietoa brivarasetamin käytöstä raskaana oleville naisille. Brivarasetamin kulkeutumisesta ihmisen istukan läpi ei ole tietoa, mutta brivarasetamin on osoitettu läpäisevän helposti rotan istukan (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Brivarasetamilla ei todettu mahdollista teratogeenisuutta eläintutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

Brivarasetamia käytettiin kliinisissä tutkimuksissa lisälääkkeenä, ja yhdessä karbatmatsepiinin kanssa se suurensi karbatmatsepiinin aktiivisen metaboliitin, karbatmatsepiiniepoksidin, pitoisuutta annoksen mukaan (ks. kohta 4.5). Tämän vaikutuksen kliinistä merkitystä raskaudessa ei pystytty arvioimaan tietojen riittämättömyyden vuoksi.

Varotoimenä brivarasetamia saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on kliinisesti välttämätöntä (eli jos hyöty äidille on selvästi suurempi kuin mahdollinen riski sikiölle).

Imetys

Brivarasetaami erittyi ihmisen rintamaitoon. On päätettävä lopettaa joko rintaruokinta tai brivarasetaamihoito sen mukaan, mikä on lääkevalmisteen hyöty äidille. Brivarasetaamin ja karbamatsepiinin yhteisannossa karbamatsepiiniepoksidin rintamaitoon erittyvä määrä voi suurentua. Tiedot ovat riittämättömät tämän kliinisen merkityksen arvioimiseksi.

Hedelmällisyys

Saatavilla ei ole tietoa brivarasetaamin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Brivarasetaamihoito ei vaikuttanut rotan hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Brivarasetaamilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Mahdollisten yksilöllisten herkkyyserojen vuoksi joillakin potilailla saattaa ilmetä uneliaisuutta, heitehuimausta ja muita keskushermostoon liittyviä oireita. Potilasta on kehotettava olemaan ajamatta autoa tai käyttämättä muita mahdollisesti vaarallisia koneita, kunnes hän tietää, miten brivarasetaami vaikuttaa hänen kykyynsä suoriutua tällaisista toimista.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Brivarasetaamihoidossa useimmiten (> 10 %) ilmoitetut haittavaikutukset olivat uneliaisuus (14,3 %) ja heitehuimaus (11,0 %). Ne olivat vaikeudeltaan tavallisesti lieviä tai keskivaikeita. Uneliaisuuden ja väsymyksen ilmaantuvuuden ilmoitettiin lisääntyvän annoksen suurenemisen myötä.

Haittavaikutusten vuoksi hoidon keskeytti brivarasetaamin eri annosryhmiin satunnaistetuista potilaista 3,5 % annosryhmässä 50 mg/vrk, 3,4 % annosryhmässä 100 mg/vrk ja 4,0 % annosryhmässä 200 mg/vrk sekä 1,7 % lumelääkeryhmään satunnaistetuista potilaista. Brivarasetaamihoidon lopettamiseen useimmiten johtaneet haittavaikutukset olivat heitehuimaus (0,8 %) ja konvulsio (0,8 %).

Haittavaikutukset taulukoituina

Seuraavassa taulukossa on lueteltu elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin haittavaikutukset, jotka tunnistettiin kolmen lumelääkekontrolloidun, kiinteällä annoksella tehdyn brivarasetaamitutkimuksen vähintään 16 vuoden ikäiset tutkittavat kattavaa turvallisuustietokantaa koskeneessa katsauksessa ja markkinoille tulon jälkeisistä tiedoista.

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintymistiheyden luokassa vakavuudeltaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Infektiot	Yleinen	Influenssa
Veri ja imukudos	Melko harvinainen	Neutropenia
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Tyypin I yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Ruokahalun heikkeneminen
Psyykkiset häiriöt	Yleinen	Masennus, ahdistuneisuus, unettomuus, ärtyisyys

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
	Melko harvinainen	Itsetuhoajatukset, psykoottinen häiriö, aggressiivisuus, agitaatio
Hermosto	Hyvin yleinen	Heitehuimaus, uneliaisuus
	Yleinen	Konvulsio, kiertohuimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Ylähengitystieinfektiot, yskä
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi, oksentelu, ummetus
Iho ja ihonalainen kudokset	Tuntematon	Stevens-Johnsonin oireyhtymä ⁽¹⁾
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Väsymys

⁽¹⁾ Haittavaikutukset on raportoitu markkinoille tulon jälkeen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Neutropeniaa on ilmoitettu 0,5 %:lla (6/1 099) brivarasetaamia saaneista potilaista ja 0 %:lla (0/459) lumelääkettä saaneista potilaista. Näistä tutkittavista neljän neutrofiilimäärä oli pienentynyt alkutilanteessa, ja se pieneni entisestään brivarasetaamihoidon aloittamisen jälkeen. Yksikään näistä kuudesta neutropeniatapauksesta ei ollut vaikea, ei vaatinut erityistä hoitoa eikä johtanut brivarasetaamihoidon keskeyttämiseen. Yhteenkään tapaukseen ei myöskään liittynyt infektoita.

Itsetuhoajatuksia on ilmoitettu 0,3 %:lla (3/1 009) brivarasetaamia saaneista potilaista ja 0,7 %:lla (3/459) lumelääkettä saaneista potilaista. Epilepsiapotilaille tehdyissä lyhytkestoisissa kliinisissä brivarasetaamitutkimuksissa ei ilmennyt yhtään itsemurhaa eikä itsemurhayritystä; näitä molempia on kuitenkin ilmoitettu avoimissa jatkotutkimuksissa (ks. kohta 4.4).

Laskimoon annossa ilmenneet haittavaikutukset vaikuttivat yleensä samankaltaisilta kuin ne, joita on havaittu suun kautta annossa. Laskimoon antoon liittyi infuusiokohdan kipu 2,8 %:lla potilaista.

Kliinisen kehitystyön aikana pienellä joukolla brivarasetaamipotilaita (9/3022) on ilmoitettu välittömään (tyypin I) yliherkkyyteen viittaavia reaktioita.

Pediatriset potilaat

Vähintään yhden kuukauden ikäisillä lapsilla todettu brivarasetaamin turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen aikuisilla todetun turvallisuusprofiilin kanssa. Avoimissa, kontrolloimattomissa pitkäkestoisissa tutkimuksissa itsetuhoajatuksia raportoitiin 4,7 %:lla arvioituista vähintään 6-vuotiaista lapsipotilaista (yleisempiä nuorilla); aikuisilla niitä esiintyi 2,4 %:lla. Käyttäytymisen häiriöitä esiintyi 24,8 %:lla lapsipotilaista ja 15,1 %:lla aikuisista. Suurin osa tapahtumista oli voimakkuudeltaan lieviä tai keskivaikeita. Ne eivät olleet vakavia eivätkä johtaneet tutkimuslääkityksen lopettamiseen. Lapsilla on lisäksi ilmoitettu haittavaikutuksena psykomotorista yliaktiivisuutta (4,7 %).

Lapsilla, jotka olivat iältään yhdestä kuukaudesta alle neljään vuoteen, ei tunnistettu spesifistä haittavaikutusprofiilia vanhempiin lapsipotilaiden ikäryhmiin verrattuna. Merkittäviä turvallisuustietoja, jotka viittaisivat tietyn haittavaikutuksen suurempaan ilmaantuvuuteen tässä ikäryhmässä, ei tunnistettu. Koska tietoja on vain vähän saatavilla alle 2-vuotiaista lapsista, brivarasetaamin käyttö ei ole aiheellista tässä ikäryhmässä. Saatavilla on vain vähän kliinistä tietoa vastasyntyneistä.

Läkkäät

Brivarasetaamin toisen ja kolmannen vaiheen kehitysohjelmaan osallistuneista 130 iäkkästä tutkittavasta (44:llä oli epilepsia) 100 oli 65–74-vuotiaita ja 30 oli 75–84-vuotiaita. Iäkkäiden ja nuorten aikuispotilaiden turvallisuusprofiilit vaikuttaisivat samankaltaisilta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Brivarasetaamin yliannostuksesta ihmiselle on vain vähän kliinistä kokemusta. Terveellä tutkittavalla, joka otti brivarasetamia 1 400 mg kerta-annoksena, ilmoitettiin uneliaisuutta ja heitehuimausta. Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu brivarasetaamin yliannostuksen yhteydessä markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa: pahoinvointi, kiertohuimaus, tasapainohäiriöt, ahdistuneisuus, väsymys/uupumus, ärtyneisyys, aggressiivisuus, unettomuus, masennus ja itsetuhoajatukset. Yleisesti ottaen brivarasetaamin yliannostukseen liittyvät haittavaikutukset ovat yhdenmukaisia tunnettujen haittavaikutusten kanssa.

Yliannostuksen hoito

Brivarasetaamin yliannostukseen ei ole olemassa spesifistä vastaläkettä. Yliannostusta tulee hoitaa yleisin elintoimintoja tukevin toimin. Koska alle 10 % brivarasetamista erittyy virtsaan, hemodialyysi ei odotettavasti suurennakaan brivarasetaamin puhdistumaa merkittävästi (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialäkkeet, muut epilepsialäkkeet, ATC-koodi: N03AX23

Vaikutusmekanismi

Brivarasetaamin affiniteetti aivojen synaptiseen vesikkeliproteiini 2A:han (SV2A) on voimakasta ja selektiivistä. SV2A on transmembraaninen glykoproteiini, jota on presynaptisella tasolla hermosoluissa ja umpirauhassoluissa. Tämän proteiinin tarkka tehtävä on vielä selvittämättä, mutta sen on osoitettu vaikuttavan hermovälittäjäaineiden eksosytoosiin. Brivarasetaamin antikonvulsivisen vaikutusmekanismin arvellaan perustuvan ensisijaisesti brivarasetaamin sitoutumiseen SV2A:han.

Kliininen teho ja turvallisuus

Brivarasetaamin teho paikallisalkuisten kohtausten lisäläkkeenä on osoitettu kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, joissa käytettiin kiinteää annosta ja joihin osallistuneet tutkittavat olivat vähintään 16-vuotiaita. Päivittäinen brivarasetaamiansaannos oli näissä tutkimuksissa 5–200 mg/vrk. Kaikissa tutkimuksissa oli 8 viikon aloitusjakso ja sitten 12 viikon hoitojakso, jonka aikana annosta ei suurennettu. Tutkimuslääkettä sai 1 558 potilasta, joista 1 099 sai brivarasetamia. Tutkimusten sisäännottoerusteisiin kuuluivat hallitsemattomat paikallisalkuiset kohtaukset huolimatta joko 1:llä tai 2 samanaikaisella epilepsialäkkeellä annetusta hoidosta. Potilailla oli oltava vähintään 8 paikallisalkuista kohtautta aloitusjakson aikana. Kolmannen vaiheen tutkimusten ensisijaiset päätetapahtumat olivat paikallisalkuisten kohtausten esiintymistiheyden prosentuaalinen väheneminen

lumelääkkeeseen verrattuna ja vasteen (paikallisalkuisten kohtausten esiintymistiheyden väheneminen 50 %:lla alkutilanteesta) saavuttaminen 50 %:lla tutkittavista.

Potilaiden tavallisimmin käyttämät epilepsialääkkeet olivat tutkimukseen ottohetkellä karbamatsepiini (40,6 %), lamotrigiini (25,2 %), valproaatti (20,5 %), okskarbatsepiini (16,0 %), topiramaatti (13,5 %), fenytoiini (10,2 %) ja levetirasetaami (9,8 %). Tehdyissä kolmessa tutkimuksessa kohtaustiheyden mediaani oli alkutilanteessa 9 kohtausta 28:aa päivää kohti. Potilailla oli ollut epilepsia keskimäärin noin 23 vuotta.

Taulukossa 2 on tiivistelmä tehoa koskevista tuloksista. Brivarasetaami oli kaiken kaikkiaan tehokas vähintään 16-vuotiaiden potilaiden paikallisalkuisten kohtausten lisälääkkeenä annoksella 50–200 mg/vrk.

Taulukko 2: Päätulokset, jotka koskevat tehoa paikallisalkuisten kohtausten esiintymistiheyteen 28 päivän aikavälillä

Tutkimus	Lume	Brivarasetaami		
		*Tilastollisesti merkitsevä (p-arvo)		
		50 mg/vrk	100 mg/vrk	200 mg/vrk
Tutkimus N01253⁽¹⁾				
	n = 96	n = 101		
Hoitoon vastanneita 50 %	16,7	32,7* (p = 0,008)	~	~
Prosentuaalinen väheneminen (%) lumelääkkeeseen verrattuna	ei oleelline n	22,0* (p = 0,004)	~	~
Tutkimus N01252⁽¹⁾				
	n = 100	n = 99	n = 100	
Hoitoon vastanneita 50 %	20,0	27,3 (p = 0,372)	36,0 ⁽²⁾ (p = 0,023)	~
Prosentuaalinen väheneminen (%) lumelääkkeeseen verrattuna	ei oleelline n	9,2 (p = 0,274)	20,5 ⁽²⁾ (p = 0,010)	~
Tutkimus N01358				
	n = 259		n = 252	n = 249
Hoitoon vastanneita 50 %	21,6	~	38,9* (p < 0,001)	37,8* (p < 0,001)
Prosentuaalinen väheneminen (%) lumelääkkeeseen verrattuna	ei oleelline n	~	22,8* (p < 0,001)	23,2* (p < 0,001)

n = satunnaistetut potilaat, jotka saivat vähintään 1 annoksen tutkimuslääkettä

~ Annosta ei tutkittu

* Tilastollisesti merkitsevä

⁽¹⁾ Noin 20 % potilaista sai samanaikaisesti levetirasetaamia.

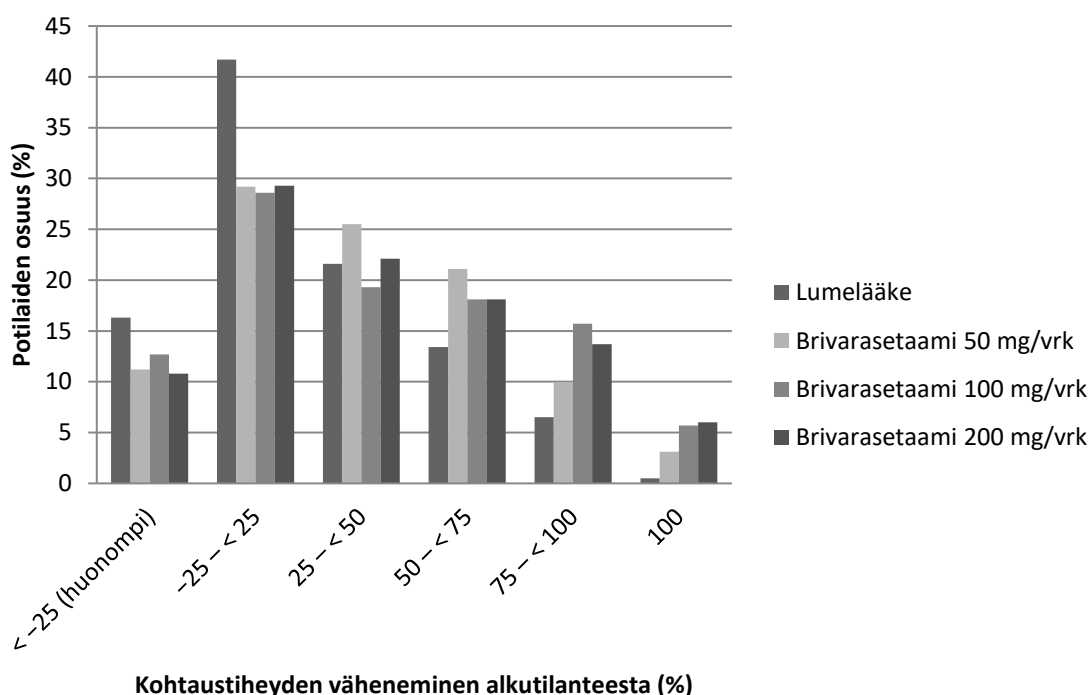
⁽²⁾ N01252-tutkimuksessa ei saavutettu tilastollista merkitsevyyttä ensisijaisen päätetapahtuman suhteen sekventiaalisen tutkimusmenetelmän perusteella. 100 mg:n vuorokausiannos oli nimellisesti merkitsevä.

Kohtaustiheys kliinisissä tutkimuksissa väheni lumelääkkeeseen verrattuna enemmän annoksella 100 mg/vrk kuin annoksella 50 mg/vrk. Brivarasetaamiannosten 50 mg/vrk ja 100 mg/vrk turvallisuusprofiilit olivat samankaltaiset, myös keskushermostoon liittyvien haittatapahtumien ja

pitkäaikaikäytön osalta, lukuun ottamatta uneliaisuuden ja väsymyksen ilmaantuvuuden annoksesta riippuvaista suurenemista.

Kuvassa 1 on potilaiden prosentuaaliset osuudet (pois lukien potilaat, jotka saivat samanaikaisesti levetirasetaamia) sen mukaan, kuinka paljon paikallisalkuiset kohtaukset vähenivät alkutilanteesta 28 päivän aikavälillä kaikissa kolmessa tutkimuksessa. Potilaat, joiden paikallisalkuiset kohtaukset lisääntyivät alkutilanteesta yli 25 %, on esitetty vasemmalla ("huonompi"). Potilaat, joiden paikallisalkuisten kohtausten esiintymistiheys väheni prosentuaalisesti alkutilanteesta, on esitetty neljässä äärimmäisenä oikealla olevassa luokassa. Potilaita, joiden kohtaustiheys väheni vähintään 50 %, oli 20,3 % lumelääkeryhmässä; 34,2 % annosryhmässä 50 mg/vrk; 39,5 % annosryhmässä 100 mg/vrk ja 37,8 % annosryhmässä 200 mg/vrk.

Kuva 1: Potilaiden osuudet (%) kohtaustiheyteen liittyneen vasteen mukaan luokiteltuna brivarasetamiiryhmässä ja lumelääkeryhmässä 12 viikon aikana (koskee kaikkia kolmea kaksoissokkoutettua kliinistä päätutkimusta)



Kolmen kliinisen päätutkimuksen yhdistetyssä analyysissä ei havaittu tehoeroja (mitattuna vasteen saavuttamisena 50 %:lla tutkittavista) annosvälillä 50–200 mg/vrk, silloin kun brivarasetami annettiin yhdessä indusoivien tai ei-indusoivien epilepsialääkkeiden kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa kohtaukset loppuivat 12 viikon hoitojakson aikana 2,5 %:lla (4/161) potilaista brivarasetamin annosryhmässä 50 mg/vrk, 5,1 %:lla (17/332) annosryhmässä 100 mg/vrk ja 4,0 %:lla (10/249) annosryhmässä 200 mg/vrk verrattuna 0,5 %:iin (2/418) lumelääkeryhmässä.

Havaintojen mukaan kohtaustiheyden (28 päivän aikavälillä) prosentuaalisen vähenemisen mediaani parani brivarasetamihoidossa lumelääkkeeseen verrattuna (33,3 %, n = 115) seuraavasti potilailla, joilla oli alkutilanteessa toissijaisesti yleistäviä toonis-kloonisia kohtauksia (kohtaustyyppi IC): 66 %:lla (n = 62) brivarasetamin annosryhmässä 50 mg/vrk, 61,2 %:lla (n = 100) annosryhmässä 100 mg/vrk ja 82,1 %:lla (n = 75) annosryhmässä 200 mg/vrk.

Brivarasetamin tehoa yksinään käytettynä ei ole varmistettu. Brivarasetamia ei suositella käytettäväksi yksinään.

Levetirasetaamihoito

Kahdessa kolmannen vaiheen satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa noin 20 % potilaista sai levetirasetaamia samanaikaisena epilepsialääkkeenä. Tutkittavia oli lukumääräisesti vähän, mutta brivarasetamihoidosta ei lumelääkkeeseen verrattuna havaittu olevan hyötyä potilaille, jotka saivat samanaikaisesti levetirasetaamia. Tämä saattaa olla osoitus kilpailevasta sitoutumisesta synaptiseen vesikkeliproteiini 2A:han (SV2A). Mitään uusia turvallisuuteen tai siedettävyyteen liittyviä seikkoja ei havaittu.

Kolmannessa tutkimuksessa tutkimussuunnitelman mukainen analyysi osoitti, että brivarasetaamin annoksilla 100 mg/vrk ja 200 mg/vrk on lumelääkkeeseen verrattuna tehoa potilaisiin, jotka olivat altistuneet levetirasetaamille aiemmin. Brivarasetaamin teho näihin potilaisiin havaittiin vähäisemmäksi kuin potilaisiin, jotka eivät olleet altistuneet levetirasetaamille aiemmin; tämä johtui todennäköisesti siitä, että kyseiset potilaat olivat käyttäneet aiemmin useampia epilepsialääkkeitä ja heidän kohtaustiheytensä oli alkutilanteessa suurempi.

Läkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Kolmeen kaksoissokkoutettuun ja lumekontrolloituun kliiniseen päätutkimukseen osallistui 38 iältään 65–80-vuotiaasta potilasta. Vaikka tutkimuksista saadut tiedot ovat vähäisiä, teho oli verrattavissa nuoremmilla tutkittavilla saavutettuun tehoon.

Avoimet jatkotutkimukset

Pitkäkestoiisiin avoimiin jatkotutkimuksiin otettiin mukaan kaikista tutkimuksista 81,7 % niistä potilaista, jotka pysyivät satunnaistetuissa tutkimuksissa mukana loppuun asti. Kohtauksettomuus saavutettiin 5,3 %:lla (n = 1 500) potilaista, joiden brivarasetaamialtistus kesti satunnaistettuun tutkimukseen mukaanottohetkestä laskettuna 6 kuukautta, verrattuna 4,6 %:iin (n = 1 188) potilaista, joiden brivarasetaamialtistus kesti 12 kuukautta, ja 3,7 %:iin (n = 847) potilaista, joilla joiden brivarasetaamialtistus kesti 24 kuukautta. Koska suuri osa potilaista (26 %) keskeytti osallistumisensa avoimiin tutkimuksiin tehon puutteen vuoksi, kyse on voinut olla valikoitumisharhasta, koska tutkimuksessa mukana pysyneet tutkittavat vastasivat hoitoon paremmin kuin osallistumisensa ennen aikaisesti päättäneet.

Turvallisuusprofiili oli pisimmillään 8 vuoden avoimissa jatkotutkimuksissa samankaltainen kuin lumekontrolloiduissa lyhytkestoisissa kliinisissä tutkimuksissa.

Pediatriset potilaat

2-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla paikallisalkuisten kohtausten patofysiologia on samankaltainen kuin nuorilla ja aikuisilla. Epilepsialääkkeistä kertynyt kokemus viittaa siihen, että aikuisilla tehtyjen tehokkuustutkimusten tulokset ovat sovellettavissa vähintään 2-vuotiaisiin lapsiin, kunhan annos säädetään lapsille sopivaksi ja hoidon turvallisuus on osoitettu (ks. kohdat 5.2 ja 4.8). Vähintään 2-vuotiaiden potilaiden annokset määritettiin käyttämällä painoon perustuvia vakiintuneita annosmuutoksia, joilla saavutetaan samankaltaiset lääkeainepitoisuudet plasmassa kuin tehokkaita annoksia ottavilla aikuisilla (ks. kohta 5.2).

Eräässä pitkäkestoisessa, kontrolloimattomassa, avoimessa turvallisuustutkimuksessa oli mukana lapsia (yhden kuukauden ikäisistä alle 16-vuotiaisiin), joiden hoitoa jatkettiin farmakokinetiikkatutkimuksen loppuun suorittamisen jälkeen (ks. kohta 5.2), lapsia, joiden hoitoa jatkettiin laskimoon annettavan (i.v.) valmisteen turvallisuutta koskeneen tutkimuksen päättymisen jälkeen, sekä lapsia, jotka rekrytoitiin suoraan turvallisuustutkimukseen. Suoraan tutkimukseen otetut lapset aloittivat brivarasetamihoidon annoksella 1 mg/kg/vrk, ja vasteesta ja siedettävyydestä riippuen annos suurennettiin korkeintaan tasolle 5 mg/kg/vrk kaksinkertaistamalla se viikon välein. Yksikään lapsista ei saanut yli 200 mg:n vuorokausiannosta. Vähintään 50 kg painavien lasten brivarasetamihoido aloitettiin annoksella 50 mg/vrk, ja vasteesta ja siedettävyydestä riippuen annosta suurennettiin viikon välein 50 mg/vrk kerrallaan korkeintaan tasolle 200 mg/vrk.

Avoimista turvallisuustutkimuksista ja liitännäishoitoa koskeneista farmakokineettisistä tutkimuksista saatujen yhdistettyjen tietojen perusteella 186 lasta, joiden ikä on 1 kuukaudesta alle 16 vuoteen ja joilla on paikallisalkuisia epilepsiakohtauksia, on saanut brivarasetaamia. Näistä 149 lasta on saanut

hoitoa vähintään 3 kuukautta, 138 lasta on saanut hoitoa ≥ 6 kuukauden ajan, 123 lasta ≥ 12 kuukauden ajan, 107 lasta ≥ 24 kuukauden ajan ja 90 lasta ≥ 36 kuukauden ajan.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset brivarasetaamin käytöstä yhden tai useamman pediatriksen potilasryhmän paikallisalkuisten epileptisten kohtausten hoidossa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatriksen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Brivarasetaamin kalvopäälysteisillä tableteilla, oraaliuoksella ja injektionesteellä laskimoon on sama AUC-arvo, sen sijaan enimmäispitoisuus plasmassa on hieman suurempi laskimoon annon kuin suun kautta annon jälkeen. Brivarasetaamin farmakokinetiikka on lineaarinen ja ajasta riippuvainen ja vaihtelee vain vähän yksilöiden sisäisesti ja välisesti. Brivarasetaami imeytyy täydellisesti, sitoutuu proteiineihin hyvin vähän, erittyy munuaisteitse laajan biotransformaation kautta, ja sen metaboliitit ovat farmakologisesti inaktiivisia.

Imeytyminen

Suun kautta otettu brivarasetaami imeytyy nopeasti ja täydellisesti, ja sen absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 100 %. Tyhjään mahaan otettujen tablettien $t_{\max}$ saavutetaan 1 tunnin mediaanijassa (vaihteluväli 0,25–3 h).

Brivarasetaamin ottaminen hyvin rasvaisen aterian yhteydessä hidasti imeytymistä (mediaani $t_{\max}$ 3 h) ja pienensi brivarasetaamin enimmäispitoisuutta plasmassa (37 % pienempi). Sen sijaan imeytymisosuus pysyi muuttumattomana.

Jakautuminen

Brivarasetaami sitoutuu heikosti (≤ 20 %) plasman proteiineihin. Jakautumistilavuus on 0,5 l/kg, mikä vastaa lähes elimistön kokonaisnestemäärää.

Rasvaliukoisuutensa vuoksi (log P) brivarasetaami läpäisee solukalvon hyvin.

Biotransformaatio

Brivarasetaami metaboloituu ensisijaisesti amidiryhmän hydrolyysin kautta vastaavaksi karboksyylihapoksi (noin 60 % eliminaatiosta) ja toissijaisesti propyyilisivuketjun hydroksylaation kautta (noin 30 % eliminaatiosta). Maksassa ja muualla kuin maksassa oleva amidohydrolaasi edesauttaa amidiryhmän hydrolyysia karboksyylihappometaboliitiksi (34 % annoksesta virtsassa). Brivarasetaami hydroksyloituu *in vitro* ensisijaisesti CYP2C19-välitteisesti. Kumpikin metaboliitti metaboloituu edelleen muodostaen saman hydroksihapon ensisijaisesti karboksyylihappometaboliitin propyyilisivuketjun hydroksylaation kautta (pääasiassa CYP2C9:n välityksellä). Yksilöillä, joilla on infektioita CYP2C19-mutaatioita, hydroksimetaboliitin muodostuminen vähenee kertoimella 10 *in vivo*, samalla kun brivarasetaamipitoisuus suurenee 22 % niillä, joilla on vähintään yksi mutanttialleeli, ja 42 % niillä, joilla on molemmat mutanttialleelit. Nämä kolme metaboliittia ovat farmakologisesti inaktiivisia.

Eliminaatio

Brivarasetaami eliminoiduu ensisijaisesti metaboloitumalla ja erittymällä virtsaan. Yli 95 % annoksesta, myös metaboliitit, erittyvät virtsaan 72 tunnissa annoksen ottamisesta. Alle 1 % annoksesta erittyy ulosteisiin, ja alle 10 % brivarasetaamista erittyy muuttumattomana virtsaan. Loppuvaiheen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) plasmassa on noin 9 tuntia. Kokonaispuhdistuma potilaiden plasmasta oli arviolta 3,6 l/h.

Lineaarisuus

Farmakokinetiikka on annoksesta riippuvainen 10 mg:sta vähintään 600 mg:aan.

Yhteisvaikutukset lääkeaineiden kanssa

Brivarasetaami poistuu elimistöstä monia eri reittejä pitkin, mukaan lukien munuaisteitse, CYP:stä riippumattoman hydrolyysin välityksellä ja CYP-välitteisten hapettumisreaktioiden kautta. Brivarasetaami ei ole *in vitro* ihmisen P-glykoproteiinin (P-gp) eikä monilääkeresistenssiin liittyvien proteiini 1:n (MRP1) tai proteiini 2:n (MRP2) eikä todennäköisesti orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidien 1B1 (OATP1B1) ja OAT1B3 substraatti.

In vitro -määritysten mukaan yhdenkään CYP:n (esim. CYP1A, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 ja CYP3A4) estäjistä ei pitäisi vaikuttaa merkittävästi brivarasetaamin poistumiseen elimistöstä.

Brivarasetaami ei estänyt *in vitro* kliinisesti merkityksellisinä pitoisuuksina CYP1A2:ta, CYP2A6:ta, CYP2B6:ta, CYP2C8:aa, CYP2C9:ää, CYP2D6:ta, CYP3A4:ää eikä P-gp-, BCRP-, BSEP- MRP2-, MATE-K-, MATE-1-, OATP1B1-, OATP1B3-, OAT1- tai OCT1-kuljettajaproteiineja. Brivarasetaami ei indusoinut CYP1A2:ta *in vitro*.

Erityisryhmien farmakokinetiikka

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Iäkkäille (65–79 v) tehdyssä tutkimuksessa, jossa tutkittavien kreatiniinipuhdistuma oli 53–98 ml/min/1,73 m² ja brivarasetaamiannostus 400 mg/vrk kahdesti vuorokaudessa, brivarasetaamin puoliintumisaika plasmassa oli 7,9 tuntia 65–75-vuotiailla ja 9,3 tuntia yli 75-vuotiailla. Brivarasetaamin tasapainotilan puhdistuma plasmassa oli samaa luokkaa (0,76 ml/min/kg) kuin tutkituilla terveillä nuorilla miehillä (0,83 ml/min/kg) (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimus, johon osallistuneilla tutkittavilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min/1,73 m² ilman dialyysihoidon tarvetta), osoitti, että brivarasetaamin AUC-arvo plasmassa oli kohtalaisesti suurentunut (+21 %) suhteessa terveisiin verrokkeihin, samalla kun karboksyylihappometaboliitin AUC-arvo oli suurentunut 3-kertaiseksi, hydroksimetaboliitin 4-kertaiseksi ja hydroksihappometaboliitin 21-kertaiseksi. Näiden inaktiivisten metaboliittien munuaispuhdistuma pieneni kertoimella 10. Hydroksihappometaboliitilla ei todettu mitään turvallisuushuolia prekliinisissä tutkimuksissa. Brivarasetaamia ei ole tutkittu hemodialyysihoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksakirroosipotilaille (Child-Pugh-luokat A, B ja C) tehty farmakokineettinen tutkimus osoitti brivarasetaamialtistuksen suurenevan sairauden vaikeusasteesta riippumatta suurin piirtein saman verran (50 %, 57 % ja 59 %) kuin kaltaistetuilla terveillä verrokeilla (ks. kohta 4.2).

Paino

Tasapainotilassa pitoisuus plasmassa pienenee arviolta 40 % potilailla, jotka painavat 46–115 kg. Tätä eroa ei kuitenkaan pidetä kliinisesti merkityksellisenä.

Sukupuoli

Brivarasetaamin farmakokinetiikassa ei ole kliinisesti merkityksellisiä eroja sukupuolten välillä.

Rotu

Rotu (valkoihoinen, aasialainen) ei vaikuttanut brivarasetaamin farmakokinetiikkaan merkittävästi epilepsiapotilaille tehdyssä populaatiofarmakokineettisessä mallinnuksessa. Jotain muuta etnistä alkuperää olevia potilaita oli lukumääräisesti vähän.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

EC₅₀-arvo (plasman brivarasetaamipitoisuus, joka vastaa 50 %:a enimmäisvaikutuksesta) oli arviolta 0,57 mg/l. Tämä pitoisuus plasmassa on hieman suurempi kuin mediaanialtistus, joka saavutetaan brivarasetaamiannoksella 50 mg/vrk. Kohtaustiheyttä saadaan vähennettyä entisestään suurentamalla vuorokausiannos 100 mg:aan, ja tasanne saavutetaan vuorokausiannoksella 200 mg.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettisessä tutkimuksessa, johon kuului 3 viikon pituinen arviointijakso ja jossa oraaliliuoksena annettun brivarasetamin annosta suurennettiin aina samansuuruisina lisäyksinä kolmessa vaiheessa viikon välein, arvioitiin 99:ää tutkittavaa, joiden ikä oli 1 kk – < 16 vuotta. Brivarasetamia annettiin viikon välein suurennettuina annoksina, jotka olivat noin 1 mg/kg/vrk, 2 mg/kg/vrk ja 4 mg/kg/vrk. Kaikki annokset säädettiin painon perusteella, eivätkä ne ylittäneet enimmäisannoksia 50 mg/vrk, 100 mg/vrk ja 200 mg/vrk. Arviointijakson lopussa tutkittavat saattoivat soveltua pitkäkestoiseen seurantatutkimukseen, jossa hoitoa jatkettiin tutkittavan viimeksi saamalla annoksella (ks. kohta 4.8).

Pitoisuuden plasmassa osoitettiin olevan suhteessa annokseen kaikissa ikäryhmissä.

Populaatiofarmakokineettinen mallinnus perustui 3 viikkoa kestäneestä farmakokineettisestä tutkimuksesta sekä käynnissä olevasta pitkän aikavälin seurantatutkimuksesta harvassa näytteenotossa saatuun pitoisuutta plasmassa koskevaan aineistoon. Analyysissä oli mukana 232 pediatrista epilepsiapotilasta, jotka olivat iältään kahdesta kuukaudesta 17 vuoteen. Analyysi osoitti, että annokset 5,0 mg/kg/vrk (paino 10–20 kg) ja 4,0 mg/kg/vrk (paino 20–50 kg) tuottavat plasmaan saman keskimääräisen vakaan tilan pitoisuuden kuin aikuisten annostus 200 mg/vrk. Arvioitu plasmapuhdistuma oli 10 kg painavilla lapsilla 0,96 l/h; 20 kg painavilla lapsilla 1,61 l/h; 30 kg painavilla lapsilla 2,18 l/h; ja 50 kg painavilla lapsilla 3,19 l/h. Vertailun vuoksi aikuispotilaiden (paino 70 kg) plasmapuhdistuman arvioitiin olevan 3,58 l/h.

Tällä hetkellä saatavilla ei ole kliinistä tietoa vastasyntyneistä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologisissa turvallisuustutkimuksissa vaikutukset kohdistuivat vallitsevasti keskushermostoon (lähinnä keskushermoston toiminnan ohimenevä vaimentuminen ja spontaanin lokomotorisen aktiivisuuden väheneminen), ja niitä todettiin annoksilla, jotka olivat moninkertaisia (yli 50-kertaisia) verrattuna brivarasetamin farmakologisesti vaikuttavaan annokseen, 2 mg/kg. Oppiminen ja muistin toiminta eivät muuttuneet.

Maksatoksiset vaikutukset (lähinnä porfyria) olivat löydös, jota ei havaittu kliinisissä tutkimuksissa mutta joka todettiin koirilla tehdyissä toistuvan annon toksisuustutkimuksissa, silloin kun kliininen altistus oli samaa luokkaa kuin kliininen altistus plasmassa AUC-arvona. Brivarasetamista ja sen rakenteellisesta sukulaisyhdisteestä kertyneet toksikologiset tiedot osoittavat kuitenkin, että koirien maksamuutokset ovat kehittyneet sellaisten mekanismien kautta, jotka eivät ole ihmiselle merkityksellisiä. Rotilla ja apinoilla ei todettu haitallisia maksamuutoksia brivarasetamin pitkäaikaisen annon jälkeen, kun altistus oli 5- ja 42-kertainen verrattuna kliiniseen altistukseen AUC-arvona. Apinoilla keskushermostoon liittyneitä merkkejä (lamautuminen, tasapainon menetys, liikkeiden kömpelyys) ilmeni, kun altistus oli 64 kertaa suurempi kuin kliininen C_{max} ; nämä vaikutukset lievittyivät ajan myötä.

Geenitoksisuustutkimuksissa ei todettu mutageenistä eikä klastogeenistä aktiivisuutta.

Karsinogeenisuustutkimuksissa ei ilmennyt viitteitä onkogeenisuudesta rotilla. Sen sijaan uroshiirten hepatosellulaaristen kasvainten ilmaantuvuuden suurenemisen arvellaan johtuvan jostakin muusta kuin geenitoksisesta vaikutustavasta, joka liittyy fenobarbitaalityypiseen maksaentsyymien induktioon; tämä on tunnetusti spesifisesti jyrsijöihin liittyvä ilmiö.

Brivarasetami ei vaikuttanut rottien tai kaniinien hedelmällisyyteen kummallakaan sukupuolella, eikä sen osoitettu olevan teratogeeninen kummallekaan eläinlajille. Kaniineilla todettiin alkiotoksisuutta emolle toksisilla brivarasetamiannoksilla, jolloin altistustaso oli 8 kertaa suurempi kuin suositellulla enimmäisannoksella saavutettava kliininen altistus AUC-arvona. Brivarasetamin osoitettiin läpäisevän helposti rotan istukan ja erittyvän imettävän rotan maitoon pitoisuuksina, jotka vastaavat pitoisuuksia emon plasmassa.

Brivarasetamin ei aiheuttanut rotille riippuvuuden riskiä.

Nuorilla eläimillä tehdyt tutkimukset

Brivarasetaamialtistuksella, joka oli 6–15 kertaa suurempi kuin suositellulla enimmäisannoksella saavutettava kliininen altistus AUC-arvona, oli nuorten rottien kehitykseen haitallisia vaikutuksia (ts. kuolleisuus, kliiniset merkit, tavanomaista pienempi ruumiinpaino ja tavanomaista pienempi aivojen paino). Haittavaikutuksia ei todettu keskushermoston toimintakokeissa eikä neuropatologisissa tai aivojen histopatologisissa tutkimuksissa. Kun brivarasetaamialtistus oli 6 kertaa suurempi kuin suositellulla enimmäisannoksella saavutettava kliininen altistus AUC-arvona, brivarasetaamin nuorille koirille aiheuttamat muutokset olivat samankaltaisia kuin täysikasvuisilla eläimillä havaitut. Yhteenkään kehityksen tai kypsymisen tavanomaiseen päätetapahtumaan kohdistuneita haittavaikutuksia ei ilmennyt.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaatti (trihydraatti)
Etikkahappo, väkevä (pH:n säätöön)
Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

Laimentamisen jälkeen: Kohdassa 6.6 mainittujen laimentimien kanssa sekoitettu brivarasetaami-injektio-/infuusioliuos pysyy fysikaalisesti yhteensopivana ja kemiallisesti stabiilina 24 tuntia säilytettynä PVC- tai polyolefiinipussissa enintään 25 °C:ssa. Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä heti laimentamisen jälkeen. Jos valmistetta ei käytetä heti, säilytyksen kesto ja olosuhteet käytön aikana ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

6 ml:n nimellistilavuuden lasinen injektio- ja infuusiopullo (tyyppi I), jossa on silikonoitu bromobutyylikumitulppa ja sinettinä alumiini/polypropeeninen repäisykorkki. Yhdestä kertakäyttöisestä injektio- ja infuusiopullostsa saadaan vähintään 5 ml injektio- ja infuusionestettä.

Yksi kotelo sisältää 10 injektio- ja infuusiopulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain kerta-antoon; mahdollisesti käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Valmistetta ei saa käyttää, jos siinä on hiukkasia tai se on värjäytynyt.

Brivarasetaami-injektio- ja infuusioneste on fysikaalisesti yhteensopiva ja kemiallisesti stabiili sekoitettuna seuraaviin laimentimiin.

Laimentimet

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuos
- 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektioliuos
- Ringerin laktaatti -injektioliuos.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1073/022

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. tammikuuta 2016
Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 9. lokakuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Briviact 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
brivarasetaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg brivarasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia ja vedetöntä laktoosia.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta. *(Ei koteloihin, joissa on 14 kalvopäällysteistä tablettia)*

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
14 x 1 kalvopäällysteinen tabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1073/001 14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1073/002 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1073/003 100 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/15/1073/023 14 x 1 kalvopäällysteinen tabletti

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

briviact 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KERRANNAISPAKKAUKSEN ULKOKOTELO (JOSSA BLUE BOX)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Briviact 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
brivarasetaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg brivarasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia ja vedetöntä laktoosia.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta. *(Ei koteloihin, joissa on 14 kalvopäällysteistä tablettia)*

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kerrannaispakkaus: 168 (3 x 56) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1073/004 168 (3 x 56) kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

briviact 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**KERRANNAISPAKKAUKSEN (3 X 56 KALVOPÄÄLLYSTEISTÄ TABLETTIA)
SISÄKOTELO (JOSSA EI OLE BLUE BOXIA)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Briviact 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
brivarasetami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg brivarasetamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia ja vedetöntä laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta. *(Ei koteloihin, joissa on 14 kalvopäällysteistä tablettia)*

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kalvopäällysteistä tablettia. Kerrannaispakkauksen osa, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**13. ERÄNUMERO**

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

briviact 10 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Briviact 10 mg tabletit
brivarasetami

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

UCB Pharma S.A. (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Kalenteripäivät: Ma, Ti, Ke, To, Pe, La, Su

(ei pakkauskokoihin 14x1 ja 100x1 kalvopäällysteistä tablettia)

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Briviact 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
brivarasetaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg brivarasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia ja vedetöntä laktoosia.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta. *(Ei koteloihin, joissa on 14 kalvopäällysteistä tablettia)*

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
14 x 1 kalvopäällysteinen tabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1073/005 14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1073/006 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1073/007 100 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/15/1073/024 14 x 1 kalvopäällysteinen tabletti

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

briviact 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KERRANNAISPAKKAUKSEN ULKOKOTELO (JOSSA BLUE BOX)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Briviact 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
brivarasetaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg brivarasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia ja vedetöntä laktoosia.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta. *(Ei koteloihin, joissa on 14 kalvopäällysteistä tablettia)*

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kerrannaispakkaus: 168 (3 x 56) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1073/008 168 (3 x 56) kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

briviact 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**KERRANNAISPAKKAUKSEN (3 X 56 KALVOPÄÄLLYSTEISTÄ TABLETTIA)
SISÄKOTELO (JOSSA EI OLE BLUE BOXIA)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Briviact 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
brivarasetaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 25 mg brivarasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia ja vedetöntä laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta. *(Ei koteloihin, joissa on 14 kalvopäällysteistä tablettia)*

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kalvopäällysteistä tablettia. Kerrannaispakkauksen osa, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**13. ERÄNUMERO**

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

briviact 25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Briviact 25 mg tabletit
brivarasetami

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

UCB Pharma S.A. (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Kalenteripäivät: Ma, Ti, Ke, To, Pe, La, Su

(ei pakkauskokoihin 14x1 ja 100x1 kalvopäällysteistä tablettia)

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Briviact 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
brivarasetaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg brivarasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia ja vedetöntä laktoosia.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta. *(Ei koteloihin, joissa on 14 kalvopäällysteistä tablettia)*

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
14 x 1 kalvopäällysteinen tabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1073/009 14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1073/010 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1073/011 100 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/15/1073/025 14 x 1 kalvopäällysteinen tabletti

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

briviact 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KERRANNAISPAKKAUKSEN ULKOKOTELO (JOSSA BLUE BOX)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Briviact 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
brivarasetaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg brivarasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia ja vedetöntä laktoosia.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta. *(Ei koteloihin, joissa on 14 kalvopäällysteistä tablettia)*

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kerrannaispakkaus: 168 (3 x 56) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1073/012 168 (3 x 56) kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

briviact 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**KERRANNAISPAKKAUKSEN (3 X 56 KALVOPÄÄLLYSTEISTÄ TABLETTIA)
SISÄKOTELO (JOSSA EI OLE BLUE BOXIA)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Briviact 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
brivarasetaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 50 mg brivarasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia ja vedetöntä laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta. *(Ei koteloihin, joissa on 14 kalvopäällysteistä tablettia)*

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kalvopäällysteistä tablettia. Kerrannaispakkauksen osa, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**13. ERÄNUMERO**

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

briviact 50 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Briviact 50 mg tabletit
brivarasetami

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

UCB Pharma S.A. (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Kalenteripäivät: Ma, Ti, Ke, To, Pe, La, Su

(ei pakkauskokoihin 14x1 ja 100x1 kalvopäällysteistä tablettia)

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Briviact 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
brivarasetaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg brivarasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia ja vedetöntä laktoosia.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta. *(Ei koteloihin, joissa on 14 kalvopäällysteistä tablettia)*

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
14 x 1 kalvopäällysteinen tabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1073/013 14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1073/014 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1073/015 100 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/15/1073/026 14 x 1 kalvopäällysteinen tabletti

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

briviact 75 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KERRANNAISPAKKAUKSEN ULKOKOTELO (JOSSA BLUE BOX)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Briviact 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
brivarasetaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg brivarasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia ja vedetöntä laktoosia.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta. *(Ei koteloihin, joissa on 14 kalvopäällysteistä tablettia)*

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kerrannaispakkaus: 168 (3 x 56) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1073/016 168 (3 x 56) kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

briviact 75 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**KERRANNAISPAKKAUKSEN (3 X 56 KALVOPÄÄLLYSTEISTÄ TABLETTIA)
SISÄKOTELO (JOSSA EI OLE BLUE BOXIA)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Briviact 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
brivarasetaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 75 mg brivarasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia ja vedetöntä laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta. *(Ei koteloihin, joissa on 14 kalvopäällysteistä tablettia)*

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kalvopäällysteistä tablettia. Kerrannaispakkauksen osa, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**13. ERÄNUMERO**

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

briviact 75 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Briviact 75 mg tabletit
brivarasetami

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

UCB Pharma S.A. (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Kalenteripäivät: Ma, Ti, Ke, To, Pe, La, Su

(ei pakkauskokoihin 14x1 ja 100x1 kalvopäällysteistä tablettia)

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Briviact 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
brivarasetami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg brivarasetamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia ja vedetöntä laktoosia.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta. *(Ei koteloihin, joissa on 14 kalvopäällysteistä tablettia)*

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

14 kalvopäällysteistä tablettia
56 kalvopäällysteistä tablettia
100 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
14 x 1 kalvopäällysteinen tabletti

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1073/017 14 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1073/018 56 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/15/1073/019 100 x 1 kalvopäällysteinen tabletti
EU/1/15/1073/027 14 x 1 kalvopäällysteinen tabletti

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

briviact 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KERRANNAISPAKKAUKSEN ULKOKOTELO (JOSSA BLUE BOX)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Briviact 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
brivarasetaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg brivarasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia ja vedetöntä laktoosia.

Katso lisätietoja pakkausselosteesta. *(Ei koteloihin, joissa on 14 kalvopäällysteistä tablettia)*

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kerrannaispakkaus: 168 (3 x 56) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1073/020 168 (3 x 56) kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

briviact 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

**KERRANNAISPAKKAUKSEN (3 X 56 KALVOPÄÄLLYSTEISTÄ TABLETTIA)
SISÄKOTELO (JOSSA EI OLE BLUE BOXIA)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Briviact 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
brivarasetaami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg brivarasetaamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia ja vedetöntä laktoosia.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta. *(Ei koteloihin, joissa on 14 kalvopäällysteistä tablettia)*

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

56 kalvopäällysteistä tablettia. Kerrannaispakkauksen osa, ei myydä erikseen.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**13. ERÄNUMERO**

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

briviact 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Briviact 100 mg tabletit
brivarasetami

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

UCB Pharma S.A. (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Kalenteripäivät: Ma, Ti, Ke, To, Pe, La, Su

(ei pakkauskokoihin 14x1 ja 100x1 kalvopäällysteistä tablettia)

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ULKOKOTELO/PULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Briviact 10 mg/ml oraaliliuos
brivarasetami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 10 mg brivarasetamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää nestemäistä sorbitolia (E420), propyleeniglykolia (E1520) ja metyyliiparahydroksibentsoattia (E218).

Katso lisätietoja pakkausselosteesta. *(Vain ulkokoteloon)*

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

300 ml

Pakkauksessa on mukana kaksi mittaruiskua (5 ml ja 10 ml) sekä kaksi sovitinta. Tarkista lääkeilä, mitä niistä sinun pitää käyttää.

10 ml:n ja 5 ml:n ruisku *(värillisinä symboleina – vain ulkokoteloon)*

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käytä 8 kuukauden kuluessa pullon avaamisesta.

Avattu, pvm *(Vain ulkokoteloon)*

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60 (osoite vain ulkokoteloon)
B-1070 Bruxelles
Belgia (nimi ja osoite vain ulkokoteloon, logo koteloon ja etikettiin)

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1073/021

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

briviact 10 mg/ml (Vain ulkokoteloon)

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen. (Vain ulkokoteloon)

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

(Vain ulkokoteloon)

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOKOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Briviact 10 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos
brivarasetami

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra injektio-/infuusionestettä sisältää 10 mg brivarasetamia.
Yksi 5 ml:n injektio-pullo sisältää 50 mg brivarasetamia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumasetaattia (trihydraatti), väkevää etikkahappoa, natriumkloridia, injektionesteisiin käytettävää vettä.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

50 mg/5 ml
10 injektio-pulloa injektio-/infuusionestettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1073/022

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Briviact 10 mg/ml injektio-/infuusioneste
brivarasetami
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

50 mg/5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Briviact 10 mg kalvopäällysteiset tabletit
Briviact 25 mg kalvopäällysteiset tabletit
Briviact 50 mg kalvopäällysteiset tabletit
Briviact 75 mg kalvopäällysteiset tabletit
Briviact 100 mg kalvopäällysteiset tabletit
brivarasetaami

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Briviact on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Briviact-valmistetta
3. Miten Briviact-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Briviact-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Briviact on ja mihin sitä käytetään

Mitä Briviact on

Briviact-valmisteen vaikuttava aine on brivarasetaami. Se kuuluu epilepsialääkkeiden lääkeryhmään. Epilepsialääkkeitä käytetään epilepsian hoitoon.

Mihin Briviact-valmistetta käytetään

- Briviact-valmistetta käytetään aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille.
- Sitä käytetään sellaisen epilepsian hoitoon, johon liittyy paikallisalkuisia kohtauksia, jotka voivat olla toissijaisesti yleistäviä.
- Paikallisalkuinen kohtaus alkaa ja vaikuttaa vain toisessa aivopuoliskossa. Se voi kuitenkin levitä ja vaikuttaa laajempiin alueisiin molemmissa aivopuoliskoissa – tällöin kohtausta nimitetään ”toissijaisesti yleistäväksi”.
- Saat tätä lääkettä epileptisten kohtausten vähentämiseksi.
- Briviact-valmistetta käytetään yhdessä muiden epilepsialääkkeiden kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Briviact-valmistetta

Älä ota Briviact-valmistetta

- jos olet allerginen brivarasetaamille, muille samankaltaisille kemiallisille yhdisteille, kuten levetirasetaamille tai pirasetaamille, tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu

kohdassa 6). Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin otat Briviact-valmistetta.

- jos sinulle on joskus kehittynyt vaikea ihottuma tai ihon kuoriutumista, rakkuloita ja/tai suun haavaumia Briviact-valmisteen ottamisen jälkeen.
Vakavia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä, on raportoitu Briviact-hoidon yhteydessä. Lopeta Briviact-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos huomaat minkä tahansa kohdassa 4 luetellun oireen, joka liittyy näihin vakaviin ihoreaktioihin.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Briviact-valmistetta, jos

- sinulla on itsesi vahingoittamiseen tai itsemurhaan liittyviä ajatuksia. Pienellä määrällä epilepsialääkkeiden, mukaan lukien Briviact-valmisteen, käyttäjistä on todettu itsetuhoisia ajatuksia (ajatuksia itsensä vahingoittamisesta tai itsemurhasta). Jos sinulla esiintyy tällaisia ajatuksia, ota heti yhteyttä lääkäriisi.
- sinulla on jokin maksavaiva – lääkäri voi joutua muuttamaan annostasi.

Lapset

Briviact-valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 2-vuotiaille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Briviact

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille etenkin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä lääkäri voi joutua muuttamaan Briviact-annostasi:

- rifampisiini – käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- mäkikuisma (tunnetaan myös nimellä *Hypericum perforatum*) – kasvirohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen, ahdistuneisuuden sekä muiden tilojen hoitoon.

Briviact alkoholin kanssa

- Tätä valmistetta ei suositella käytettäväksi yhdessä alkoholin kanssa.
- Jos käytät alkoholia Briviact-hoidon aikana, alkoholin kielteiset vaikutukset saattavat voimistua.

Raskaus ja imetys

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on keskusteltava lääkärin kanssa ehkäisystä.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Briviact-valmisteen käyttöä ei suositella, jos olet raskaana, koska valmisteen vaikutuksia raskauteen ja syntymättömään lapseen ei tunneta.

Lapsen rintaruokintaa ei suositella Briviact-hoidon aikana, koska Briviact erittyy rintamaitoon.

Älä lopeta hoitoa keskustelematta ensin lääkärin kanssa. Hoidon lopettaminen voisi lisätä kohtauksiasi ja vahingoittaa lastasi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

- Sinulla voi ilmetä uneliaisuutta, huimausta tai väsymystä Briviact-hoidon aikana.
- Tällaisia vaikutuksia ilmenee todennäköisemmin joko hoidon alussa tai annoksen suurentamisen jälkeen.
- Älä aja autoa, pyöräile tai käytä mitään työkaluja tai koneita, ennen kuin tiedät, miten tämä lääke vaikuttaa sinuun.

Briviact sisältää laktoosia ja natriumia

Kalvopäällysteiset Briviact-tabletit sisältävät

- laktoosia (sokerityyppi) – Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.
- natriumia – Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Briviact-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Tämän lääkkeen toinen lääkemuoto saattaa sopia paremmin joillekin potilaille, kuten lapsille (esimerkiksi jos lapsi ei pysty nielemään tabletteja kokonaisina); kysy tästä lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta.

Briviact-valmistetta käytetään yhdessä muiden epilepsialääkkeiden kanssa.

Annostus

Lääkäri laskee sinulle sopivan vuorokausiannoksen. Jaa vuorokausiannos kahteen yhtä suureen annokseen, ja ota ne noin 12 tunnin välein.

Vähintään 50 kg painavat lapset ja nuoret sekä aikuiset

- Suositeltu annos on 25–100 mg kahdesti vuorokaudessa. Lääkäri voi harkintansa mukaan muuttaa annosta löytääkseen sinulle sopivimman annoksen.

Vähintään 20 kg, mutta alle 50 kg painavat lapset ja nuoret

- Suositeltu annos on 0,5–2 mg painokiloa kohti kahdesti vuorokaudessa. Lääkäri voi harkintansa mukaan muuttaa annosta löytääkseen sinulle sopivimman annoksen.

Vähintään 10 kg, mutta alle 20 kg, painavat lapset

- Suositeltu annos on 0,5–2,5 mg painokiloa kohti kahdesti vuorokaudessa. Lapsen lääkäri voi harkintansa mukaan muuttaa annosta löytääkseen lapselle sopivimman annoksen.

Potilaat, joilla on maksavaivoja

Jos sinulla on maksavaivoja:

- vähintään 50 kg painavien lasten tai nuorten sekä aikuisten enimmäisannos on 75 mg kahdesti vuorokaudessa
- vähintään 20 kg, mutta alle 50 kg, painavien lasten tai nuorten enimmäisannos on 1,5 mg painokiloa kohti kahdesti vuorokaudessa
- vähintään 10 kg, mutta alle 20 kg, painavien lasten enimmäisannos on 2 mg painokiloa kohti kahdesti vuorokaudessa.

Briviact-tablettien ottaminen

- Niele tabletit kokonaisina lasillisen nestettä kanssa.
- Voit ottaa lääkkeen joko ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Briviact-hoidon kesto

Briviact on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon – jatka valmisteen ottamista, kunnes lääkäri kehottaa sinua lopettamaan hoidon.

Jos otat enemmän Briviact-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut Briviact-valmistetta sinulle määrättyä enemmän, keskustele lääkärin kanssa. Sinulla voi ilmetä huimausta ja uneliaisuutta.

Sinulla voi ilmetä myös seuraavia oireita: pahoinvointi, pyörrytyksen tunne, tasapainovaikeudet, ahdistuneisuus, hyvin voimakas väsymys, ärtyisyys, aggressiivisuus, unettomuus, masennus, itsensä vahingoittamiseen tai itsemurhaan liittyvät ajatukset.

Jos unohdat ottaa Briviact-valmistetta

- Jos unohdat annoksen, ota se heti asian muistuessasi mieleen.

- Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.
- Jos et ole varma, mitä sinun pitäisi tehdä, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista.

Jos lopetat Briviact-valmisteen oton

- Ota tätä lääkettä, kunnes lääkäri toisin kehottaa. Hoidon lopettaminen voisi lisätä kohtauksiasi.
- Jos lääkäri kehottaa sinua lopettamaan tämän lääkkeen ottamisen, hän pienentää annostasi vähitellen. Hoidon lopettaminen asteittain auttaa estämään kohtausten uusiutumista tai vaikeutumista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleinen: saattaa ilmetä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä

- uneliaisuus tai heitehuimaus.

Yleinen: saattaa ilmetä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä

- flunssa
- hyvin voimakas väsymys
- kouristus, pyöräytyksen tunne (kiertohuimaus)
- pahoinvointi ja oksentelu, ummetus
- masennus, ahdistuneisuus, unettomuus, ärtyisyys
- nenän ja kurkun infektiot (kuten vilustuminen), yskä
- ruokahalun heikkeneminen.

Melko harvinainen: saattaa ilmetä enintään yhdellä henkilöllä sadasta

- allergiset reaktiot
- poikkeavat ajatukset ja/tai todellisuudentajun hämartyminen (psykoottinen häiriö), aggressiivisuus, hermostunut kiihtyneisyys (agitaatio)
- itsensä vahingoittamiseen tai itsemurhaan liittyvät ajatukset: kerro näistä välittömästi lääkärille
- valkosolujen väheneminen (ns. neutropenia), joka todetaan verikokein.

Tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- laajalle levinnyt ihottuma, johon liittyy rakkuloita ja ihon kuoriutumista, etenkin suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten ympäristössä (Stevens-Johnsonin oireyhtymä).

Muut haittavaikutukset lapsilla

Yleinen: saattaa ilmetä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä

- levottomuus ja yliaktiivisuus (psykomotorinen yliaktiivisuus)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Briviact-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Briviact sisältää

Vaikuttava aine on brivarasetaami.

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg tai 100 mg brivarasetaamia.

Muut aineet ovat:

Ydin

Kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti, beetadeksi, vedetön laktoosi, magnesiumstearaatti.

Päällyste

- 10 mg kalvopäällysteiset tabletit: poly(vinyylialkoholi), titaanidioksidi (E171), makrogoli (3350), talkki.
- 25 mg kalvopäällysteiset tabletit: poly(vinyylialkoholi), titaanidioksidi (E171), makrogoli (3350), talkki, keltainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172).
- 50 mg kalvopäällysteiset tabletit: poly(vinyylialkoholi), titaanidioksidi (E171), makrogoli (3350), talkki, keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172).
- 75 mg kalvopäällysteiset tabletit: poly(vinyylialkoholi), titaanidioksidi (E171), makrogoli (3350), talkki, keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172).
- 100 mg kalvopäällysteiset tabletit: poly(vinyylialkoholi), titaanidioksidi (E171), makrogoli (3350), talkki, keltainen rautaoksidi (E172), musta rautaoksidi (E172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Briviact 10 mg: valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, kalvopäällysteinen tabletti, jonka halkaisija on 6,5 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”u10”.

Briviact 25 mg: harmaa, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jonka mitat ovat 8,9 mm x 5,0 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”u25”.

Briviact 50 mg: keltainen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, jonka mitat ovat 11,7 mm x 6,6 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”u50”.

Briviact 75 mg: purppuranvärinen, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jonka mitat ovat 13,0 mm x 7,3 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”u75”.

Briviact 100 mg: vihertävänharmaa, soikea, kalvopäällysteinen tabletti, jonka mitat ovat 14,5 mm x 8,1 mm ja jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”u100”.

Briviact-tabletit on pakattu pahvirasioissa oleviin läpipainopakkauksiin, joissa on joko 14, 56, 14 x 1 tai 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia, tai kerrannaispakkauksiin, joissa on 168 (3 x 56) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikki pakkaukset ovat saatavana PVC/PCTFE-alumiini-läpipainopakkauksina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00

България

Ю СИ БИ България ЕООД

Тел.: + 359 (0) 2 962 30 49

Česká republika

UCB s.r.o.

Tel: + 420 221 773 411

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

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

Lietuva

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Suomija)

Luxembourg/Luxemburg

UCB Pharma SA/NV

Tél/Tel: + 32 / (0)2 559 92 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.

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

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 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

Τηλ: + 357 22 05 63 00

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

Latvija

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Somija)

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Briviact 10 mg/ml oraaliliuos brivarasetaami

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää inulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Briviact on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Briviact-valmistetta
3. Miten Briviact-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Briviact-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Briviact on ja mihin sitä käytetään

Mitä Briviact on

Briviact-valmisteen vaikuttava aine on brivarasetaami. Se kuuluu epilepsialääkkeiden lääkeryhmään. Epilepsialääkkeitä käytetään epilepsian hoitoon.

Mihin Briviact-valmistetta käytetään

- Briviact-valmistetta käytetään aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille.
- Sitä käytetään sellaisen epilepsian hoitoon, johon liittyy paikallisalkuisia kohtauksia, jotka voivat olla toissijaisesti yleistäviä.
- Paikallisalkuinen kohtaus alkaa ja vaikuttaa vain toisessa aivopuoliskossa. Se voi kuitenkin levitä ja vaikuttaa laajempiin alueisiin molemmissa aivopuoliskoissa – tällöin kohtausta nimitetään ”toissijaisesti yleistäväksi”.
- Saat tätä lääkettä epileptisten kohtausten vähentämiseksi.
- Briviact-valmistetta käytetään yhdessä muiden epilepsialääkkeiden kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Briviact-valmistetta

Älä ota Briviact-valmistetta

- jos olet allerginen brivarasetaamille, muille samankaltaisille kemiallisille yhdisteille, kuten levetirasetaamille tai pirasetaamille, tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin otat Briviact-valmistetta.
- jos sinulle on joskus kehittynyt vaikea ihottuma tai ihon kuoriutumista, rakkuloita ja/tai suun haavaumia Briviact-valmisteen ottamisen jälkeen.
Vakavia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä, on raportoitu Briviact-hoidon yhteydessä. Lopeta Briviact-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos huomaat minkä tahansa kohdassa 4 luetellun oireen, joka liittyy näihin vakaviin ihoreaktioihin.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Briviact-valmistetta, jos

- sinulla on itsesi vahingoittamiseen tai itsemurhaan liittyviä ajatuksia. Pienellä määrällä epilepsialääkkeiden, mukaan lukien Briviact-valmisteen, käyttäjistä on todettu itsetuhoisia ajatuksia (ajatuksia itsensä vahingoittamisesta tai itsemurhasta). Jos sinulla esiintyy tällaisia ajatuksia, ota heti yhteyttä lääkäriisi.
- sinulla on jokin maksavaiva – lääkäri voi joutua muuttamaan annostasi.

Lapset

Briviact-valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 2-vuotiaille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Briviact

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille etenkin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä lääkäri voi joutua muuttamaan Briviact-annostasi:

- rifampisiini – käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- mäkikuisma (tunnetaan myös nimellä *Hypericum perforatum*) – kasvirohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen, ahdistuneisuuden sekä muiden tilojen hoitoon.

Briviact alkoholin kanssa

- Tätä valmistetta ei suositella käytettäväksi yhdessä alkoholin kanssa.
- Jos käytät alkoholia Briviact-hoidon aikana, alkoholin kielteiset vaikutukset saattavat voimistua.

Raskaus ja imetys

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on keskusteltava lääkärin kanssa ehkäisystä.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Briviact-valmisteen käyttöä ei suositella, jos olet raskaana, koska valmisteen vaikutuksia raskauteen ja syntymättömään lapseen ei tunneta.

Lapsen rintaruokintaa ei suositella Briviact-hoidon aikana, koska Briviact erittyy rintamaitoon.

Älä lopeta hoitoa keskustelematta ensin lääkärin kanssa. Hoidon lopettaminen voisi lisätä kohtauksiasi ja vahingoittaa lastasi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

- Sinulla voi ilmetä uneliaisuutta, huimausta tai väsymystä Briviact-hoidon aikana.
- Tällaisia vaikutuksia ilmenee todennäköisemmin joko hoidon alussa tai annoksen suurentamisen jälkeen.
- Älä aja autoa, pyöräile tai käytä mitään työkaluja tai koneita, ennen kuin tiedät, miten tämä lääke vaikuttaa sinuun.

Briviact-oraaliliuos sisältää metyyliiparahydroksibentsoaattia, natriumia, sorbitolia ja propyleeniglykolia

- Metyyliiparahydroksibentsoaatti (E218): Saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).
- Natrium: Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per millilitra eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.
- Sorbitoli (E420) (sokerityyppi): Tämä lääkevalmiste sisältää 168 mg sorbitolia per millilitra. Sorbitoli on fruktoosin lähde. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla (tai lapsellasi) on jokin sokeri-intoleranssi tai jos sinulla on diagnosoitu perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI), harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa elimistö ei pysty hajottamaan fruktoosia, kerro asiasta lääkärillesi ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä (sinulle tai lapsellesi).

- Propyleeniglykoli (E1520): Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 5,5 mg propyleeniglykolia per millilitra.

3. Miten Briviact-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Briviact-valmistetta käytetään yhdessä muiden epilepsialääkkeiden kanssa.

Annostus

Lääkäri laskee sinulle sopivan vuorokausiannoksen. Jaa vuorokausiannos kahteen yhtä suureen annokseen, ja ota ne noin 12 tunnin välein.

Vähintään 50 kg painavat lapset ja nuoret sekä aikuiset

- Suositeltu annos on 25–100 mg kahdesti vuorokaudessa. Lääkäri voi harkintansa mukaan muuttaa annosta löytääkseen sinulle sopivimman annoksen.

Jäljempänä olevassa taulukossa on esimerkkejä otettavista annoksista ja niiden antamiseen sopivasta ruiskusta. Lääkäri selvittää painosi perusteella sinulle sopivan annoksen ja sen antamiseen sopivan ruiskun.

Annos (ml), joka otetaan kahdesti vuorokaudessa sekä sopiva ruisku – vähintään 50 kg:n painoiset nuoret ja lapset sekä aikuiset:

Paino	Annos, ml (vastaa 25 mg:aa)	Annos, ml (vastaa 50 mg:aa)	Annos, ml (vastaa 75 mg:aa)	Annos, ml (vastaa 100 mg:aa)
Vähintään 50 kg	2,5 ml	5 ml	7,5 ml	10 ml
	Käytä 5 ml:n ruiskua (sininen mitta-asteikko)		Käytä 10 ml:n ruiskua (musta mitta-asteikko)	

Vähintään 20 kg, mutta alle 50 kg painavat lapset ja nuoret

- Suositeltu annos on 0,5–2 mg painokiloa kohti kahdesti vuorokaudessa. Lääkäri voi harkintansa mukaan muuttaa annosta löytääkseen sinulle sopivimman annoksen.

Jäljempänä olevassa taulukossa on esimerkkejä otettavista annoksista ja niiden antamiseen sopivasta ruiskusta. Lääkäri selvittää painosi perusteella sinulle sopivan annoksen ja sen antamiseen sopivan ruiskun.

Annos (ml), joka otetaan kahdesti vuorokaudessa sekä sopiva ruisku – nuoret ja lapset, joiden paino on vähintään 20 kg, mutta alle 50 kg:

Paino	Annos, ml (vastaa määrää 0,5 mg/kg = 0,05 ml/kg)	Annos, ml (vastaa määrää 1 mg/kg = 0,1 ml/kg)	Annos, ml (vastaa määrää 1,5 mg/kg = 0,15 ml/kg)	Annos, ml (vastaa määrää 2 mg/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*
	Käytä 5 ml:n ruiskua		Käytä 0,5 ml:n – 5 ml:n tilavuuksiin 5 ml:n mittaruiskua	

	(sininen mitta-asteikko)	(sininen mitta-asteikko)
		*Käytä yli 5 ml:n, mutta korkeintaan 10 ml:n, tilavuuksiin 10 ml:n mittaruiskua (musta mitta-asteikko)

Vähintään 10 kg, mutta alle 20 kg, painavat lapset

- Suositeltu annos on 0,5–2,5 mg painokiloa kohti kahdesti vuorokaudessa. Lapsen lääkäri voi harkintansa mukaan muuttaa annosta löytääkseen lapselle sopivimman annoksen.

Jäljempänä olevassa taulukossa on esimerkkejä otettavista annoksista ja niiden antamiseen sopivasta ruiskusta. Lääkäri selvittää painosi perusteella sinulle sopivan annoksen ja sen antamiseen sopivan ruiskun.

Annos (ml), joka otetaan kahdesti vuorokaudessa sekä sopiva ruisku – lapset, joiden paino on vähintään 10 kg, mutta alle 20 kg:

Paino	Annos, ml (vastaa määrää 0,5 mg/kg = 0,05 ml/kg)	Annos, ml (vastaa määrää 1,25 mg/kg = 0,125 ml/kg)	Annos, ml (vastaa määrää 1,5 mg/kg = 0,15 ml/kg)	Annos, ml (vastaa määrää 2 mg/kg = 0,2 ml/kg)	Annos, ml (vastaa määrää 2,5 mg/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
Käytä 5 ml:n ruiskua (sininen mitta-asteikko)					

Potilaat, joilla on maksavaivoja

Jos sinulla on maksavaivoja:

- vähintään 50 kg painavien lasten tai nuorten sekä aikuisten enimmäisannos on 75 mg kahdesti vuorokaudessa
- vähintään 20 kg, mutta alle 50 kg, painavien lasten tai nuorten enimmäisannos on 1,5 mg painokiloa kohti kahdesti vuorokaudessa
- vähintään 10 kg, mutta alle 20 kg, painavien lasten enimmäisannos on 2 mg painokiloa kohti kahdesti vuorokaudessa.

Briviact-oraaliliuoksen ottaminen

- Voit ottaa Briviact-oraaliliuoksen sellaisenaan tai laimentaa sen veteen tai mehuun ennen nielemistä.
- Voit ottaa lääkkeen joko ruokailun yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Käyttöohjeet potilaalle tai häntä hoitavalle henkilölle:

Pakkauksessa on kaksi mittaruiskua. Tarkista lääkäriltä, mitä mittaruiskua sinun pitää käyttää.

- Tilavuuksiin 0,5 ml – 5 ml on annostelutarkkuuden varmistamiseksi käytettävä pakkaukseen sisältyvää 5 ml:n mittaruiskua (sininen mitta-asteikko).
- Tilavuuksiin yli 5 ml ja korkeintaan 10 ml on annostelutarkkuuden varmistamiseksi käytettävä pakkaukseen sisältyvää 10 ml:n mittaruiskua (musta mitta-asteikko).

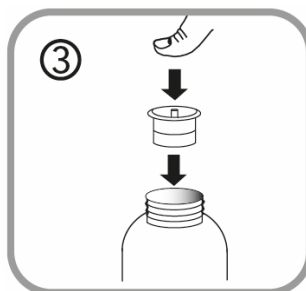
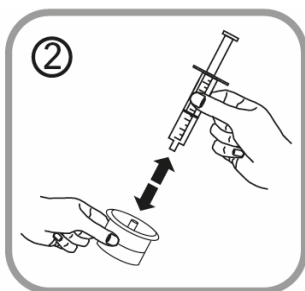
5 ml:n mittaruisku	10 ml:n mittaruisku
5 ml:n mittaruiskussa on kaksi päällekkäistä sinistä mitta-asteikkoa: 0,25 ml:n välein ja 0,1 ml:n välein.	10 ml:n mittaruiskussa on musta mitta-asteikko 0,25 ml:n välein.

- Avaa pullo painamalla korkkia ja kääntämällä sitä vastapäivään (piirros 1)



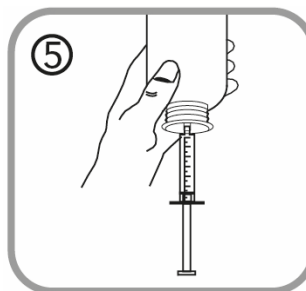
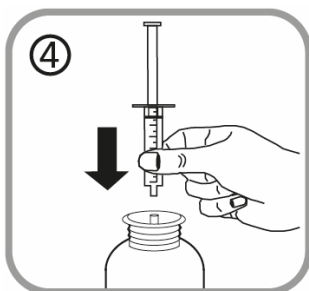
Tee näin, kun otat Briviact-oraaliliuosta ensimmäisen kerran:

- Irrota sovitin mittaruiskusta (piirros 2).
- Pane sovitin pullon suuaukkoon (piirros 3). Varmista, että sovitin on kunnolla paikoillaan. Voit jättää sovittimen paikoilleen käytön jälkeen.

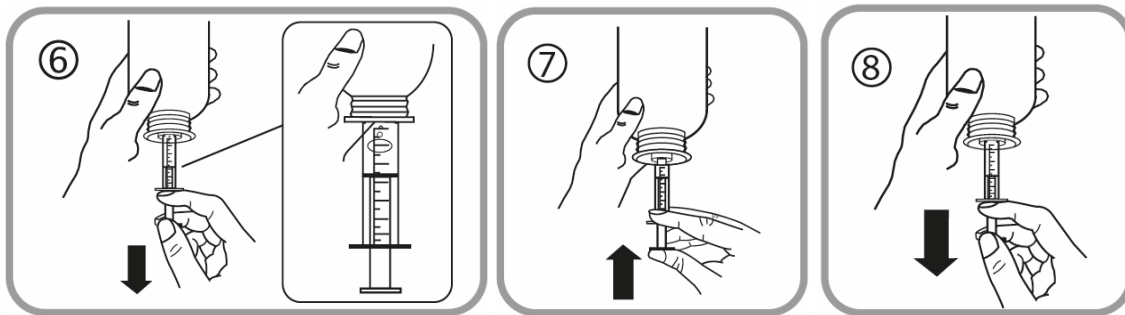


Tee näin, aina kun otat Briviact-oraaliliuosta:

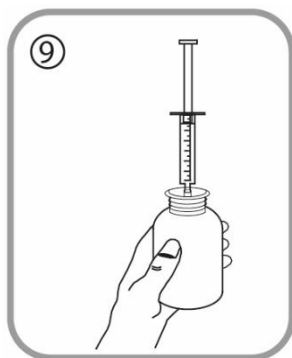
- Kiinnitä mittaruisku sovittimen suuaukkoon (piirros 4).
- Käännä pullo ylösalaisin (piirros 5).



- Pidä pulloa ylösalaisin toisessa kädessä ja täytä mittaruisku toisella kädellä.
- Vedä mäntää täyttääksesi mittaruiskun pienellä liuosmäärällä (piirros 6).
- Paina sitten mäntää mahdollisten ilmakuplien poistamiseksi (piirros 7).
- Vedä mäntä sen mittaruiskussa olevan merkin kohdalle, joka osoittaa lääkärin sinulle määräämän annoksen millilitroina (ml) (piirros 8). Mäntä saattaa nousta takaisin ruiskun sylinteriin ensimmäisen annostuksen yhteydessä. Varmista tämän vuoksi, että mäntä pysyy paikallaan, kunnes mittaruisku irrotetaan pullost.

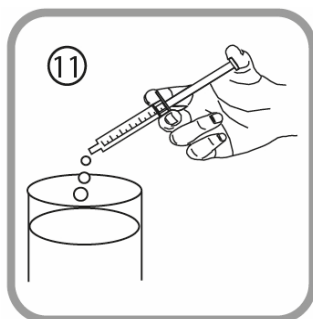


- Käännä pullo oikeinpäin (piirros 9).
- Irrota mittaruisku sovittimesta (piirros 10).

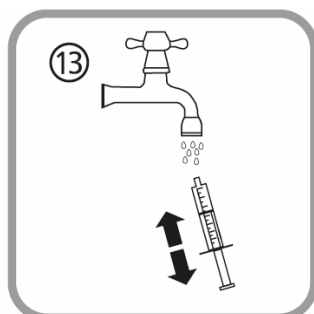


Voit ottaa lääkkeen kahdella tavalla:

- tyhjennä mittaruiskun sisältö veteen (tai mehuun) painamalla mäntä pohjaan saakka (piirros 11)
– juo sitten kaikki vesi (lisää vettä vain sen verran, että juominen on helppoa), **tai**
- juo liuos suoraan mittaruiskusta ilman vettä – juo ruiskun koko sisältö (piirros 12).



- Sulje pullo muovisella kierrekorkilla (sovitinta ei tarvitse poistaa).
- Puhdista mittaruisku huuhtelemalla se pelkällä kylmällä vedellä liikuttaen mäntää useita kertoja ylös ja alas, jolloin ruisku vuoroin täyttyy ja tyhjenee vedestä. Älä irrota ruiskun osia toisistaan (piirros 13).



- Pidä pullo, mittaruisku ja pakkausseloste kotelossa.

Briviact-hoidon kesto

Briviact-valmiste on tarkoitettu pitkäaikaishoitoon. Jatka Briviact-valmisteen ottamista, kunnes lääkäri kehottaa lopettamaan hoidon.

Jos otat enemmän Briviact-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut Briviact-valmistetta sinulle määrättyä enemmän, keskustele lääkärin kanssa. Sinulla saattaa ilmetä huimausta ja uneliaisuutta.

Sinulla voi ilmetä myös seuraavia oireita: pahoinvointi, pyörrytyksen tunne, tasapainovaikeudet, ahdistuneisuus, hyvin voimakas väsymys, ärtyisyys, aggressiivisuus, unettomuus, masennus, itsensä vahingoittamiseen tai itsemurhaan liittyvät ajatukset.

Jos unohdat ottaa Briviact-valmistetta

- Jos unohdat annoksen, ota se heti asian muistuessasi mieleen.
- Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.
- Jos et ole varma, mitä sinun pitäisi tehdä, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista.

Jos lopetat Briviact-valmisteen oton

- Ota tätä lääkettä, kunnes lääkäri toisin kehottaa. Hoidon lopettaminen voisi lisätä kohtauksiasi.
- Jos lääkäri kehottaa sinua lopettamaan tämän lääkkeen ottamisen, hän pienentää annostasi vähitellen. Hoidon lopettaminen asteittain auttaa estämään kohtausten uusiutumista tai vaikeutumista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleinen: saattaa ilmetä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä

- uneliaisuus tai heitehuimaus.

Yleinen: saattaa ilmetä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä

- flunssa
- hyvin voimakas väsymys
- kouristus, pyörrytyksen tunne (kiertohuimaus)
- pahoinvointi ja oksentelu, ummetus
- masennus, ahdistuneisuus, unettomuus, ärtyisyys
- nenän ja kurkun infektiot (kuten vilustuminen), yskä
- ruokahalun heikkeneminen.

Melko harvinainen: saattaa ilmetä enintään yhdellä henkilöllä sadasta

- allergiset reaktiot
- poikkeavat ajatukset ja/tai todellisuudentajun hämartyminen (psykoottinen häiriö), aggressiivisuus, hermostunut kiihtyneisyys (agitaatio)
- itsensä vahingoittamiseen tai itsemurhaan liittyvät ajatukset: kerro näistä välittömästi lääkärille
- valkosolujen väheneminen (ns. neutropenia), joka todetaan verikokein.

Tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- laajalle levinnyt ihottuma, johon liittyy rakkuloita ja ihon kuoriutumista, etenkin suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten ympäristössä (Stevens-Johnsonin oireyhtymä).

Muut haittavaikutukset lapsilla

Yleinen: saattaa ilmetä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä

- levottomuus ja yliaktiivisuus (psikomotorinen yliaktiivisuus).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Briviact-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä pahvirasiassa ja pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Käytä 8 kuukauden kuluessa pullon ensimmäisestä avaamisesta.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Briviact sisältää

Vaikuttava aine on brivarasetaami.

Yksi millilitra (ml) sisältää 10 milligrammaa (mg) brivarasetaamia.

Muut aineet ovat: natriumsitraatti, vedetön sitruunahappo, metyyliiparahydroksibentsoaatti (E218), karmelloosinatrium, sukraloosi, nestemäinen sorbitoli (E420), glyseroli (E422), vadelma-aromi (propyleeniglykoli (E1520) 90–98 %), puhdistettu vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Briviact 10 mg/ml oraaliliuos on hieman viskoosinen, kirkas, väritön tai kellertävä liuos.

Briviact-lasipullo (300 ml) on pahvirasiassa, jossa on polypropeenista/polyeteenistä valmistettu 10 ml:n mittaruisku (musta mitta-asteikko), polypropeenista/polyeteenistä valmistettu 5 ml:n mittaruisku (sininen mitta-asteikko) sekä polyeteenistä valmistetut ruiskujen sovittimet.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Danmark

UCB Nordic A/S

Tlf.: + 45 / 32 46 24 00

Deutschland

UCB Pharma GmbH

Tel: + 49 /(0) 2173 48 4848

Eesti

UCB Pharma Oy Finland

Tel: + 358 9 2514 4221 (Soome)

Ελλάδα

UCB A.E.

Τηλ: + 30 / 2109974000

España

UCB Pharma, S.A.

Tel: + 34 / 91 570 34 44

France

UCB Pharma S.A.

Tél: + 33 / (0)1 47 29 44 35

Hrvatska

Medis Adria d.o.o.

Tel: +385 (0) 1 230 34 46

Ireland

UCB (Pharma) Ireland Ltd.

Tel: + 353 / (0)1-46 37 395

Ísland

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)

Magyarország

UCB Magyarország Kft.

Tel.: + 36-(1) 391 0060

Malta

Pharmasud Ltd.

Tel: + 356 / 21 37 64 36

Nederland

UCB Pharma B.V.

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

Norge

UCB Nordic A/S

Tlf: + 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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Briviact 10 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos brivarasetaami

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Briviact on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Briviact-valmistetta
3. Miten Briviact-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Briviact-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Briviact on ja mihin sitä käytetään

Mitä Briviact on

Briviact-valmisteen vaikuttava aine on brivarasetaami. Se kuuluu epilepsialääkkeiden lääkeryhmään. Epilepsialääkkeitä käytetään epilepsian hoitoon.

Mihin Briviact-valmistetta käytetään

- Briviact-valmistetta käytetään aikuisille, nuorille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille.
- Sitä käytetään sellaisen epilepsian hoitoon, johon liittyy paikallisalkuisia kohtauksia, jotka voivat olla toissijaisesti yleistäviä.
- Paikallisalkuinen kohtaus alkaa ja vaikuttaa vain toisessa aivopuoliskossa. Se voi kuitenkin levitä ja vaikuttaa laajempiin alueisiin molemmissa aivopuoliskoissa – tällöin kohtausta nimitetään ”toissijaisesti yleistäväksi”.
- Saat tätä lääkettä epileptisten kohtausten vähentämiseksi.
- Briviact-valmistetta käytetään yhdessä muiden epilepsialääkkeiden kanssa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Briviact-valmistetta

Älä käytä Briviact-valmistetta

- jos olet allerginen brivarasetaamille, muille samankaltaisille kemiallisille yhdisteille, kuten levetirasetaamille tai pirasetaamille, tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos olet epävarma, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, ennen kuin käytät Briviact-valmistetta.
- jos sinulle on joskus kehittynyt vaikea ihottuma tai ihon kuoriutumista, rakkuloita ja/tai suun haavaumia Briviact-valmisteen ottamisen jälkeen.
Vakavia ihoreaktioita, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymä, on raportoitu Briviact-hoidon yhteydessä. Lopeta Briviact-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos huomaat minkä tahansa kohdassa 4 luetellun oireen, joka liittyy näihin vakaviin ihoreaktioihin.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Briviact-valmistetta, jos

- sinulla on itsesi vahingoittamiseen tai itsemurhaan liittyviä ajatuksia. Pienellä määrällä epilepsialääkkeiden, mukaan lukien Briviact-valmisteen, käyttäjistä on todettu itsetuhoisia ajatuksia (ajatuksia itsensä vahingoittamisesta tai itsemurhasta). Jos sinulla esiintyy tällaisia ajatuksia, ota heti yhteyttä lääkäriisi.
- sinulla on jokin maksavaiva, lääkäri voi joutua muuttamaan annostasi.

Lapset

Briviact-valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 2-vuotiaille lapsille.

Muut lääkevalmisteet ja Briviact

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille etenkin, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä, sillä lääkäri voi joutua muuttamaan Briviact-annostasi:

- rifampisiini – käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon.
- mäkikuisma (tunnetaan myös nimellä *Hypericum perforatum*) – kasvirohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen, ahdistuneisuuden sekä muiden tilojen hoitoon.

Briviact alkoholin kanssa

- Tätä valmistetta ei suositella käytettäväksi yhdessä alkoholin kanssa.
- Jos käytät alkoholia Briviact-hoidon aikana, alkoholin kielteiset vaikutukset saattavat voimistua.

Raskaus ja imetys

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on keskusteltava lääkärin kanssa ehkäisystä.

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Briviact-valmisteen käyttöä ei suositella, jos olet raskaana, koska valmisteen vaikutuksia raskauteen ja syntymättömään lapseen ei tunneta.

Lapsen rintaruokintaa ei suositella Briviact-hoidon aikana, koska Briviact erittyy rintamaitoon.

Älä lopeta hoitoa keskustelematta ensin lääkärin kanssa. Hoidon lopettaminen voisi lisätä kohtauksiasi ja vahingoittaa lastasi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

- Sinulla voi ilmetä uneliaisuutta, huimausta tai väsymystä Briviact-hoidon aikana.
- Tällaisia vaikutuksia ilmenee todennäköisemmin joko hoidon alussa tai annoksen suurentamisen jälkeen.
- Älä aja autoa, pyöräile tai käytä mitään työkaluja tai koneita, ennen kuin tiedät, miten tämä lääke vaikuttaa sinuun.

Briviact sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 19,1 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektiopullo. Tämä vastaa 1 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten Briviact-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Briviact-valmistetta käytetään yhdessä muiden epilepsialääkkeiden kanssa.

- Hoito aloitetaan ottamalla Briviact-valmistetta joko suun kautta (tabletit tai oraaliliuos) tai antamalla sitä laskimoon ruiskeena (injektiona) tai nesteensiirtona (infuusiona).
- Briviact-injektio-/infuusionestettä käytetään lyhyen aikaa silloin, kun potilas ei pysty ottamaan Briviact-valmistetta suun kautta.
- Suun kautta otettavasta Briviact-hoidosta voidaan siirtyä injektio-/infuusionesteeseen tai toisin päin.

Annostus

Lääkäri laskee sinulle sopivan vuorokausiannoksen. Jaa vuorokausiannos kahteen yhtä suureen annokseen, jotka otetaan noin 12 tunnin välein.

Vähintään 50 kg painavat lapset ja nuoret sekä aikuiset

- Suositeltu annos on 25–100 mg kahdesti vuorokaudessa. Lääkäri voi harkintansa mukaan muuttaa annosta löytääkseen sinulle sopivimman annoksen.

Vähintään 20 kg, mutta alle 50 kg painavat lapset ja nuoret

- Lääkäri voi määrätä injektioita vain muutamaksi päiväksi, jos et pysty ottamaan lääkettä suun kautta.
- Suositeltu annos on 0,5–2 mg painokiloa kohti kahdesti vuorokaudessa. Lääkäri voi harkintansa mukaan muuttaa annosta löytääkseen sinulle sopivimman annoksen.

Vähintään 10 kg, mutta alle 20 kg, painavat lapset

- Lapsen lääkäri saattaa määrätä injektioita muutamaksi päiväksi, jos lapsi ei pysty nielemään lääkettä.
- Suositeltu annos on 0,5–2,5 mg painokiloa kohti kahdesti vuorokaudessa. Lapsen lääkäri voi harkintansa mukaan muuttaa annosta löytääkseen lapselle sopivimman annoksen.

Potilaat, joilla on maksavaivoja

Jos sinulla on maksavaivoja:

- vähintään 50 kg painavien lasten tai nuorten sekä aikuisten enimmäisannos on 75 mg kahdesti vuorokaudessa
- vähintään 20 kg, mutta alle 50 kg, painavien lasten tai nuorten enimmäisannos on 1,5 mg painokiloa kohti kahdesti vuorokaudessa
- vähintään 10 kg, mutta alle 20 kg, painavien lasten enimmäisannos on 2 mg painokiloa kohti kahdesti vuorokaudessa.

Briviact-injektio-/infuusionesteen antaminen

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Briviact-injektio-/infuusionesteen joko ruiskeena (injektiona) tai tiputuksena (infuusiona) laskimoon. Lääke annetaan laskimoon joko hitaana ruiskeena tai 15 minuutin nesteensiirtona.

Briviact-hoidon kesto

- Lääkäri päättää, kuinka monta päivää saat ruiske- tai nesteensiirtohoitoa.
- Pitkäaikaista Briviact-hoitoa varten lääkäri kehottaa sinua ottamaan joko Briviact-tabletteja tai -oraaliliuosta.

Jos saat enemmän Briviact-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos epäilet saaneesi Briviact-valmistetta liikaa, kerro asiasta heti lääkärille.

Jos lopetat Briviact-valmisteen käytön

- Käytä tätä lääkettä, kunnes lääkäri toisin kehottaa. Hoidon lopettaminen voisi lisätä kohtauksiasi.
- Jos lääkäri kehottaa sinua lopettamaan tämän lääkkeen käyttämisen, hän pienentää annostasi vähitellen. Hoidon lopettaminen asteittain auttaa estämään kohtausten uusiutumista tai vaikeutumista.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Hyvin yleinen: saattaa ilmetä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä
- uneliaisuus tai heitehuimaus.

Yleinen: saattaa ilmetä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä

- flunssa
- hyvin voimakas väsymys
- kouristus, pyöräytyksen tunne (kiertohuimaus)
- pahoinvointi ja oksentelu, ummetus
- kipu tai epämiellyttävä tunne pisto- tai infuusiokohdassa
- masennus, ahdistuneisuus, unettomuus, ärtyisyys
- nenän ja kurkun infektiot (kuten vilustuminen), yskä
- ruokahalun heikkeneminen.

Melko harvinainen: saattaa ilmetä enintään yhdellä henkilöllä sadasta

- allergiset reaktiot
- poikkeavat ajatukset ja/tai todellisuudentajun hämärtyminen (psykoottinen häiriö), aggressiivisuus, hermostunut kiihtyneisyys (agitaatio)
- itsensä vahingoittamiseen tai itsemurhaan liittyvät ajatukset: kerro näistä välittömästi lääkärille
- valkosolujen väheneminen (ns. neutropenia), joka todetaan verikokein.

Tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- laajalle levinnyt ihottuma, johon liittyy rakkuloita ja ihon kuoriutumista, etenkin suun, nenän, silmien ja sukupuolielinten ympäristössä (Stevens-Johnsonin oireyhtymä).

Muut haittavaikutukset lapsilla

Yleinen: saattaa ilmetä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä

- levottomuus ja yliaktiivisuus (psikomotorinen yliaktiivisuus)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Briviact-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Lääkäri tai sairaanhoitaja voi laimentaa Briviact-injektio-/infuusionesteen, ennen lääkkeen antoa laskimoon. Liuos on käytettävä heti laimentamisen jälkeen.
- Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.
- Briviact-injektio-/infuusionestettä sisältävä pullo on tarkoitettu vain kerta-antoon (injektiopullo on kertakäyttöinen). Mahdollisesti käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

- Potilaalle saa käyttää vain kirkasta liuosta, jossa ei ole hiukkasia ja joka ei ole värjäytynyt.
- Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Briviact sisältää

Vaikuttava aine on brivarasetami.

- Yksi millilitra (ml) sisältää 10 milligrammaa (mg) brivarasetamia.
- Yksi 5 millilitran injektio-pullo sisältää 50 milligrammaa brivarasetamia.

Muut aineet ovat: natriumasetaatti (trihydraatti), väkevä etikkahappo, natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Briviact 10 mg/ml injektio-/infuusioneste on kirkas, väritön ja steriili liuos.

Briviact 10 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuosta sisältävä injektio-pullo (5 ml) on kotelossa, jossa on 10 injektio-pulloa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Polska

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)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {kuukausi VVVV}.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Briviact-injektio-/infuusionesteen voi antaa joko bolusinjektiona tai infuusiona:

- Bolus laskimoon: voidaan antaa sellaisenaan laimentamatta.
- Laskimoinfuusio: voidaan antaa 15 minuutin infuusiona yhteensopivan laimentimen kanssa.

Briviact-injektio-/infuusionesteen voi laimentaa seuraavilla liuoksilla: 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuos, 50 mg/ml (5 %) glukoosi-injektioliuos, Ringerin laktaatti -injektioliuos.

Briviact-injektio-/infuusionestettä sisältävä injektio-pullo on tarkoitettu vain kerta-antoon (injektio-pullo on kertakäyttöinen). Mahdollisesti käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä (ks. kohta 3).