

## 必治癲口服溶液 10 毫克/毫升

Briviact Oral Solution 10mg/ml

衛部藥輸字第 027719 號

本藥須由醫師處方使用

### 1 適應症與用法

BRIVIACT 適用於 4 歲以上局部癲癇發作病人的治療。

### 2 用法用量

#### 2.1 劑量

##### 單一療法或輔助療法

表 1 為成人病人與 4 歲以上的病人建議的劑量，4 歲至未滿 16 歲之兒童病人的建議劑量是依體重來投與，且只建議用口服投與。初始治療時，不需逐步調高劑量。應根據個別病人的耐受性與臨床反應來調整劑量。

表 1: 成年與 4 歲以上兒童病患的建議劑量

年齡與體重	初始劑量	最低與最高的維持劑量
成人(16 歲或以上)	每天 2 次,每次 50 毫克 (每天 100 毫克)	每天 2 次,每次 25-100 毫克 (每天 50-200 毫克)
體重 50 公斤或以上的 兒科病人	每天 2 次,每次 25-50 毫克 (每天 50-100 毫克)	每天 2 次,每次 25-100 毫克 (每天 50-200 毫克)
體重 20 公斤到低於 50 公斤的兒科病人	每天 2 次,每次 0.5-1 毫克/ 公斤 (每天 1-2 毫克/公斤)	每天 2 次,每次 0.5-2 毫克/公斤 (每 天 1-4 毫克/公斤)
體重 11 公斤到低於 20 公斤的兒科病人	每天 2 次,每次 0.5-1.25 毫克 /公斤 (每天 1-2.5 毫克/公斤)	每天 2 次,每次 0.5-2.5 毫克/公斤 (每天 1-5 毫克/公斤)

當成人病人暫時無法以口服給藥時，可使用 BRIVIACT 注射液以靜脈注射的方式給藥(請參閱 BRIVIACT 注射液的處方資訊)。

#### 2.2 BRIVIACT 口服溶液的投藥說明

BRIVIACT 可以靜脈注射或口服投藥的方式開始治療。

BRIVIACT 口服溶液可於空腹或進食後服用。

建議使用已校準過器具以準確劑量給藥量。將家用茶匙或湯匙當作量具，並不恰當。

使用 BRIVIACT 口服溶液時不需要稀釋。BRIVIACT 口服溶液也可以經鼻胃管或胃管給藥。

BRIVIACT 口服溶液在第一次開瓶超過 5 個月後，所有剩餘未使用的溶液請予以丟棄。

#### 2.3 停止 BRIVIACT 治療

為了將癲癇頻率增加與癲癇重積狀態的風險降至最低，應避免突然停用 BRIVIACT [請參閱警語與注意事項(5.5)及臨床試驗(14)]。

#### 2.4 肝功能不全病人

針對所有階段的肝功能不全，成年與體重 50 公斤或以上之兒童病人的建議起始劑量為 25 mg 每日 2 次(每日 50 mg)，

而建議的最大劑量為 75 mg 每日 2 次(每日 150 mg)。肝功能不全且體重 11 公斤以上低於 50 公斤之兒童病人的建議起始劑量為 0.5 mg/kg 每日 2 次(每日 1 mg/kg)。而肝功能不全且體重 20 公斤以上低於 50 公斤之兒童病人最大劑量為 1.5 mg/kg 每日 2 次(每日 3 mg/kg)；肝功能不全且體重 11 公斤以上低於 20 公斤之兒童患病人最大劑量為 2 mg/kg 每日 2 次(每日 4 mg/kg) [請參閱特殊族群使用(8.6)及臨床藥理學(12.3)]。

## 2.5 與 Rifampin 併用

與 rifampin 併用的病人，請增加 BRIVIACT 劑量到最多 100% 為止(亦即劑量加倍) [請參閱藥物交互作用(7.1)及臨床藥理學(12.3)]。

## 3 劑型與劑型規格

### 口服溶液

- 10 mg/mL：稍黏稠、澄清、無色至淡黃色、覆盆子口味液體。

## 4 禁忌症

對 brivaracetam 或 BRIVIACT 中的任一非活性成分過敏(曾發生支氣管痙攣及血管性水腫) [請參閱警語與注意事項(5.4)]。

## 5 警語與注意事項

### 5.1 自殺行為及意念

在使用抗癲癇藥物(AEDs) (包括 BRIVIACT)治療任何適應症的病人中，會增加自殺想法或行為的風險。接受任何 AED 以治療任何適應症的病人應監測其憂鬱症、自殺想法或行為的發生或惡化，和/或任何情緒或行為上的不尋常改變。

針對使用 11 種不同 AED 的 199 項安慰劑對照臨床試驗(單一及輔助療法)進行合併分析，結果顯示相較於隨機分配至安慰劑治療的病人，隨機分配至任一種 AED 治療的病人出現自殺想法或行為的風險約為 2 倍(調整後的相對風險為 1.8，95%信賴區間[CI]：1.2，2.7)。在這些試驗中(治療期中位數為 12 週)，27,863 位 AED 治療病人的自殺行為或意念概估發生率為 0.43%，相較之下，16,029 位安慰劑治療病人為 0.24%，代表每 530 位治療病人中即增加約一例的自殺想法或行為。試驗中藥物治療病人發生 4 件自殺，安慰劑治療病人則無，但數目太小而無法針對藥物對自殺的影響作出任何結論。

AED 治療下自殺想法或行為風險增加的情形最早在開始 AED 藥物治療後一週即可觀察到，且一直持續到所評估的治療期間結束。由於分析中所包含的大部分試驗期長並未超過 24 週，無法評估 24 週之後出現自殺想法或行為的風險。

在所分析的資料中，各藥物間的自殺想法或行為的風險大致相符。不同作用機轉以及各種適應症中 AED 治療風險增加的發現顯示此風險存在於用於任何適應症的所有 AED。在已分析的臨床試驗中，各年齡層(5 至 100 歲)的風險並無顯著變化。表 2 依適應症列出所有評估之 AED 中絕對和相對的風險。

表 2：於合併分析中，抗癲癇藥物各適應症產生自殺想法或行為的風險

適應症	安慰劑組病人每 1000 位病人的事件數	藥物組病人每 1000 位病人的事件數	相對風險：藥物組病人事件發生率/安慰劑組病人事件發生率	風險差異：藥物組病人每 1000 位病人的額外事件數
癲癇	1.0	3.4	3.5	2.4
精神性	5.7	8.5	1.5	2.9
其他	1.0	1.8	1.9	0.9
總計	2.4	4.3	1.8	1.9

對癲癇病人的臨床試驗中自殺想法或行為的相對風險高於精神病或其他病症病人的臨床試驗，但癲癇與精神病適應症間的絕對風險差異相近。

任何人在考慮處方 BRIVIACT 或任何其他 AED 時，必須在自殺想法或行為的風險與未治療疾病的風險之間取得平衡。癲癇和許多其他以 AED 藥物治療的疾病的本身會伴隨發病、死亡，以及增加自殺想法及行為風險。若治療期間出現自殺想法及行為，應考慮任一特定病人出現這些症狀是否可能與其所接受治療的疾病有關。

## 5.2 神經系統不良反應

BRIVIACT 會導致嗜睡、疲倦、暈眩及協調障礙。應觀察病人是否出現這些徵兆和症狀，並告知直到在有充份的 BRIVIACT 治療經驗可預估藥物是否不良影響其駕駛或操作機械的能力以前不要開車或操作機械。

### 嗜睡與疲倦

BRIVIACT 會導致劑量依賴性的嗜睡以及與疲倦相關不良反應的增加(疲倦、虛弱、不適、嗜睡症、鎮靜及昏睡) [請參閱不良反應(6.1)]。在第 3 期對照輔助癲癇治療試驗中，隨機分配接受 BRIVIACT 至少 50 mg/day 治療的病人(50 mg/day 有 20%、100 mg/day 有 26%與 200 mg/day 有 27%)有 25%通報這些事件，相較之下，接受安慰劑治療的病人為 14%。風險在治療早期最高，但也可能在任何時間發生。

### 暈眩與步態和協調障礙

BRIVIACT 會導致暈眩與步態和協調障礙相關的不良反應(暈眩、眩暈、平衡異常、共濟失調、眼球震顫、步態障礙及協調異常) [請參閱不良反應(6.1)]。在第 3 期對照輔助癲癇治療試驗中，隨機分配接受 BRIVIACT 至少 50 mg/day 治療的病人有 16%通報這些事件，相較之下，接受安慰劑治療的病人為 10%。風險在治療早期最高，但可能在任何時候發生。

## 5.3 精神方面不良反應

BRIVIACT 會導致精神方面不良反應。在第 3 期對照輔助治療試驗中，接受 BRIVIACT (至少 50 mg/day)治療的病人約 13%通報精神方面不良反應，相較之下，接受安慰劑治療的病人為 8%。精神方面的不良反應同時包括非精神病徵兆(易怒、焦慮、緊張、侵略性、好鬥、憤怒、激動、不安、憂鬱症、憂鬱情緒、哭泣、冷漠、情緒改變、情緒波動、不穩定情感、精神運動過度活躍、行為異常及適應障礙症)與精神性症狀(伴隨幻覺、偏執、急性精神病及精神病行為的精神病)。共有 1.7%接受 BRIVIACT 治療的成人病人因精神方面反應而停止治療，相較之下接受安慰劑治療的病人為 1.3%。

在開放標籤的兒童臨床試驗中，觀察到的精神方面不良反應大致與在成人相似。相較於成人中的發生率，在初期治療的三個月，使用 BRIVIACT 的兒童病人通報易怒、侵略性及精神運動過度活躍的頻率較高。大多數事件為輕度或中度、非嚴重性，也未因此降低治療劑量或停止治療。

## 5.4 過敏：支氣管痙攣及血管性水腫

BRIVIACT 可能導致過敏反應，於臨床試驗中觀察到第一型過敏反應的發生率為 0.3%(9/3022)，並曾有支氣管痙攣及血管性水腫的個案被報告。在使用 BRIVIACT 的病人中曾有支氣管痙攣及血管性水腫的通報。若病人在 BRIVIACT 治療後發生過敏反應，應停用藥物。BRIVIACT 禁用於先前對 brivaracetam 或任何非活性成分發生過敏反應的病人 [請參閱禁忌症(4)]。

## 5.5 停用抗癲癇藥物

如同大部分的抗癲癇藥物，因為有癲癇頻率增加與癲癇重積狀態的風險，應逐步減量 BRIVIACT [請參閱用法用量(2.3)及臨床試驗(14)]。但若因嚴重不良事件而須停藥，可考慮立即停藥。

## 5.6 肝功能不全病人

目前對於 brivaracetam 於肝功能不全病人使用之臨床資料有限。肝功能不全病人於使用 brivaracetam 時應調整劑量[請參閱用法用量(2.4)]

## 6 不良反應

以下的嚴重不良反應在說明書的其它段落也有描述：

- 自殺行為及意念[請參閱警語與注意事項(5.1)]
- 神經學不良反應[請參閱警語與注意事項(5.2)]
- 精神科不良反應[請參閱警語與注意事項(5.3)]
- 過敏：支氣管痙攣及血管性水腫[請參閱警語與注意事項(5.4)]
- 停用抗癲癇藥物[請參閱警語與注意事項(5.5)]

### 6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗在多種多變異的條件下進行，某一藥物臨床試驗中觀察到的不良反應發生率無法直接與其他藥物臨床試驗中觀察到的不良反應率比較，且不能代表實際臨床上會觀察到的發生率。

在針對成人癲癇病人進行的所有對照與非對照試驗中，給予 2437 位病人 BRIVIACT 作為輔助療法。在這些病人中，1929 位接受治療至少 6 個月、1500 位至少 12 個月、1056 位至少 24 個月，以及 758 位至少 36 個月。一共 1558 位病人(1099 位病人接受 BRIVIACT 治療和 459 位病人接受安慰劑治療)構成針對局部發作性癲癇進行之第 3 期安慰劑對照試驗(試驗 1、2 及 3)合併分析中的安全性族群[請參閱臨床試驗(14)]。表 3 中列出的不良反應乃是以此安全性族群作為基準；這些試驗中的治療期中位數為 12 週。在這些試驗病人中，約 51% 為男性、74% 為高加索人種，而平均年齡為 38 歲。

在第 3 期對照癲癇試驗中，接受 BRIVIACT 治療的病人有 68% 發生不良事件，而接受安慰劑治療的病人有 62% 發生不良事件。接受 BRIVIACT (劑量至少 50 mg/day) 治療的病人中發生率至少 5% 且高於安慰劑組的最常見不良反應為嗜睡及鎮靜(16%)、暈眩(12%)、疲倦(9%)及噁心與嘔吐症狀(5%)。

隨機分配接受建議劑量 50 mg、100 mg 及 200 mg/day 之 BRIVIACT 治療的病人中，因不良事件而停止治療的發生率分別為 5%、8% 及 7%，相較之下隨機分配接受安慰劑治療的病人為 4%。

表 3 列出 BRIVIACT (劑量至少為 50 mg/day) 組發生率高於安慰劑組至少 2% 的 BRIVIACT 不良反應。

表 3：合併安慰劑對照輔助療法試驗中局部發作性癲癇病人的不良反應(BRIVIACT 50 mg/day、100 mg/day 及 200 mg/day)

不良反應	BRIVIACT 組 (N = 803) %	安慰劑組 (N = 459) %
<b>胃腸消化系統異常</b>		
噁心/嘔吐症狀	5	3
便秘	2	0
<b>神經系統異常</b>		
嗜睡及鎮靜	16	8
暈眩	12	7
疲倦	9	4
小腦協調和平衡障礙*	3	1
<b>精神異常</b>		
易怒	3	1
<b>代謝及營養異常</b>		
食慾減退	1.5	0.7

\*小腦協調和平衡障礙包括共濟失調、平衡異常、協調異常及眼球震顫。

除了嗜睡及鎮靜之外，表 3 中列出的不良反應並無明顯具劑量相依性的增加。

### 兒童族群

有兩個針對 4 歲到 16 歲的兒童病人所作的開放標籤、安全性與藥動學試驗作安全性評估。在對局部發作的兒科病人作交叉研究，149 位 4 歲到 16 歲以下的病人中有 107 位接受 BRIVIACT 錠劑或口服溶液至少 12 個月，觀察到在兒童病人的不良反應大致與成人觀察到的不良反應相似。然而異常行為之不良反應於兒童族群較成人族群常見(兒童族群 24.8%，成人族群 15.1%)，尤其在開始治療的前三個月期間。

### 血液學異常

BRIVIACT 可能導致血液學異常。在第 3 期對照輔助治療癲癇試驗中，一共有 1.8% 的 BRIVIACT 治療病人及 1.1% 的安慰劑治療病人發生至少一件臨床顯著的白血球計數降低( $< 3.0 \times 10^9/L$ )，以及 0.3% 的 BRIVIACT 治療病人及 0% 的安慰劑治療病人發生至少一件臨床顯著的嗜中性白血球計數降低( $< 1.0 \times 10^9/L$ )。

### BRIVIACT 注射液的不良反應

BRIVIACT 注射液的不良反應大致與在 BRIVIACT 錠劑中觀察到的不良反應相似。接受 BRIVIACT 治療的病人中至少有 3% 發生的其他不良事件包括味覺障礙、欣快情緒，醺醉感及輸注部位疼痛。

在健康受試者之藥動試驗中(2 分鐘靜脈注射)，日本人之噁心與嗜睡不良反應比率高於西方人，分別為 8.3% 比 0% 及 54.2% 比 4.0%。

### 依性別比較

各性別間的不良反應發生率並無顯著差異。

## 7. 藥物交互作用

### 7.1 Rifampin

與 rifampin 併用使 BRIVIACT 血漿濃度降低，可能是由於 CYP2C19 誘導[請參閱臨床藥理學(12.3)]。在接受 rifampin 合併治療的病人中，處方者應將 BRIVIACT 劑量增加最多 100% (亦即劑量加倍)[請參閱用法用量(2.5)]。

### 7.2 Carbamazepine

與 carbamazepine 併用可能使 carbamazepine-epoxide (carbamazepine 的活性代謝產物)的曝藥量增加。雖然現有資料並未顯示有任何安全性疑慮，但若併用時發生耐受性問題，應考慮調降 carbamazepine 劑量[請參閱臨床藥理學(12.3)]。

### 7.3 Phenytoin

由於 BRIVIACT 會使 phenytoin 的血漿濃度增加，因此在進行的 phenytoin 療法中加入 BRIVIACT 為併用藥物或停用 BRIVIACT 時，應監測病人的 phenytoin 濃度[請參閱臨床藥理學(12.3)]。

### 7.4 Levetiracetam

當此二種藥物併用時，BRIVIACT 並未增加 levetiracetam 的治療效益[請參閱臨床試驗(14)]。

## 8 特殊族群使用

### 8.1 懷孕

#### 懷孕曝藥註冊資料庫

台灣癲癇醫學會癲癇婦女妊娠登錄資料庫的目的是要收集懷孕期間使用 BRIVIACT 及其他抗癲癇藥物的安全性資訊。應鼓勵懷孕期間使用 BRIVIACT 的病人加入。

### 風險摘要

關於懷孕女性使用 BRIVIACT 之相關發育風險，目前並無充足的資料。在動物試驗中，母體血漿曝藥量高於臨床曝藥量下 brivaracetam 產生發育毒性的佐證(兔子中胚胎胎兒死亡率增加及胎兒體重下降；大鼠子代生長緩慢、性成熟延遲及長期神經行為變化) [請參閱資料]。

在美國一般族群中，臨床確認之懷孕中重大生殖缺陷和流產的概估背景風險分別為 2 至 4% 及 15 至 20%。在此適應症族群中重大生殖缺陷和流產的背景風險不明。

#### 資料

##### 動物資料

器官發生期間懷孕大鼠接受 brivaracetam 口服投藥(0、150、300 或 600 mg/kg/day)時，並未產生任何顯著的母體或胚胎胎毒性。最高測試劑量達到的母體血漿曝藥量(AUC)約為人體在最大建議劑量(MRD) 200 mg/day 下的 30 倍。

器官發生期間懷孕兔子接受 brivaracetam 口服投藥(0、30、60、120 或 240 mg/kg/day)時，最高測試劑量下導致胚胎胎兒死亡及胎兒體重下降，並造成母體毒性。最高無反應劑量(120 mg/kg/day)達到的母體血漿曝藥量約為 MRD 下人體曝藥量的 4 倍。

大鼠在整個懷孕和哺乳期間接受 brivaracetam (0、150、300 或 600 mg/kg/day)口服投藥時，最高劑量下在子代中觀察到生長緩慢、性成熟延遲(雌性)及長期神經行為變化。最高無反應劑量(300mg/kg/day)達到的母體血漿曝藥量約為 MRD 下人體曝藥量的 7 倍。

在給予懷孕大鼠單劑口服(5 mg/kg)劑量之 <sup>14</sup>C-brivaracetam 後，證實 brivaracetam 可迅速通過胎盤。給藥後 1 小時起，胎兒、羊水及胎盤中的放射性活度值即近似於母體血液中測量到的濃度。

## 8.2 哺乳

#### 風險摘要

並無 brivaracetam 出現於人類乳汁中、對哺乳嬰兒之影響或藥物對乳汁產生之影響的相關資料。在哺乳大鼠中的試驗已證實 brivaracetam 或代謝產物會分泌到乳汁中 [請參閱資料]。

應同時考慮哺乳的發育和健康效益以及母親對 BRIVIACT 的臨床需求與 BRIVIACT 或既有母體病症對哺乳嬰兒的任何潛在不良影響。

#### 資料

##### 動物資料

給予哺乳大鼠單劑口服(5 mg/kg)劑量之 <sup>14</sup>C-brivaracetam 後，放射性活度會分泌到乳汁中並迅速達到近似於血漿濃度的水平。

## 8.3 兒童使用

#### 年滿 4 歲或以上之局部發作性癲癇兒童病人

已在 4 至 16 歲的病人中確立 BRIVIACT 錠劑和口服溶液作為單一療法及輔助療法治療局部發作性癲癇的安全性與療效。在成人中進行的 BRIVIACT 安慰劑對照癲癇試驗得到的佐證支持 BRIVIACT 用於這些年齡族群中，並有針對 4 歲至未滿 16 歲之兒童病人進行的藥動學與 149 位受試者之開放性安全性試驗提供額外資料。[請參閱用法用量(2.1)、警語與注意事項(5.3)、臨床試驗經驗(6.1)、臨床藥理學(12.3)]。

已在開放性試驗納入的 149 位兒童病人中確立 BRIVIACT 的安全性。在開放性試驗中，兒童病人接受輔助療法時觀察到的不良反應大致與成人輔助治療安慰劑對照試驗中觀察到可歸因於藥物的不良反應相似。

BRIVIACT 注射液尚未於兒童族群建立安全性。

不曾在年齡低於 4 歲的兒童病人中確立安全性與療效。

#### 動物毒性資料

在幼年大鼠和犬類中探討 brivaracetam 對產後生長及發育的潛在不良影響。在大鼠新生至幼年期(約相當於人類的新生兒期至青少年期)進行口服投藥(0、150、300 或 600 mg/kg/day)時，最高測試劑量導致死亡率增加、體重增加緩慢、

雄性性成熟延遲及神經行為的不良影響，且所有劑量均導致腦的大小及重量減少。因此，並未確立無影響劑量；在幼年大鼠中測試的最低劑量達到的血漿曝藥量(AUC)約為兒童與青少年在建議的維持劑量的 2 倍。在犬類新生至幼年期進行口服投藥(0、15、30 或 100 mg/kg/day)，最高劑量誘發近似於在成年動物中觀察到的肝臟變化，但並未產生生長、骨密度或強度、神經學檢測或神經病理學評估方面的不良影響。整體無反應劑量(30 mg/kg/day)及對發育參數造成不良影響之無反應劑量(100 mg/kg/day)達到的血漿曝藥量大約分別與兒童與青少年建議維持劑量相等或為其 4 倍。

#### 8.4 老年人使用

雙盲、安慰劑對照癲癇試驗(n = 38)中 65 歲及以上的病人數不足，無法充分評估 BRIVIACT 在此族群中的療效。一般而言，為老年病人選擇劑量時應審慎，由於肝、腎、心臟功能降低以及併發疾病或併用其他藥物療法的頻率較高，通常會從劑量範圍的低端開始[請參閱臨床藥理學(12.3)]。

#### 8.5 腎功能不全

不需為腎功能不全的病人調整劑量。未有末期腎病接受透析之病人的相關資料，不建議在此病人族群中使用 BRIVIACT 治療[請參閱臨床藥理學(12.3)]。

#### 8.6 肝功能不全

由於 BRIVIACT 曝藥量增加，所有等級的肝功能不全均建議調整劑量[請參閱用法用量(2.4)及臨床藥理學(12.3)]。

### 9 藥物濫用與依賴性

#### 9.1 濫用

在一項人類濫用可能性試驗中，比較單一劑量之 BRIVIACT (治療和超治療劑量)與 alprazolam (C-IV) (1.5 mg 及 3 mg)。BRIVIACT 在建議單一劑量(50 mg)下導致的鎮靜及欣快反應少於 alprazolam；然而，BRIVIACT 在超治療單一劑量(200 mg 及 1000 mg)下對其他濫用測量值的影響近似於 alprazolam。

#### 9.2 依賴性

在一項安慰劑對照輔助療法試驗的合併回顧中，並無 BRIVIACT 生理依賴可能性或停藥症候群的佐證[請參閱警語與注意事項(5.5)]。

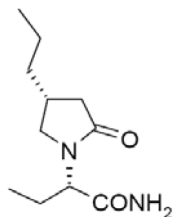
### 10 過量

在人類中 BRIVIACT 過量的臨床經驗有限。使用單一劑量 1400 mg 之 BRIVIACT (最高建議單一劑量的 14 倍)的一位病人通報過嗜睡和暈眩。BRIVIACT 過量曾有以下不良反應的通報：眩暈、平衡障礙、疲倦、噁心、複視、焦慮及心搏過緩。一般而言，BRIVIACT 過量的相關不良反應與已知的不良反應相符。

並無 BRIVIACT 過量的特定解毒劑。發生過量時，應採用處置任何藥物過量的標準醫療措施。應確保充足的呼吸道、氧合和通氣量；建議監測心跳速率和心臟節律以及生命徵象。應聯絡受認證之毒物管制中心以更新 BRIVIACT 過量的處置資訊。並無使用血液透析去除 brivaracetam 的資料，但因排除到尿液中的 brivaracetam 少於 10%，並不預期血液透析可促進 BRIVIACT 清除。

### 11 描述

BRIVIACT (brivaracetam)的化學名為(2S)-2-[(4R)-2-oxo-4-propyltetrahydro-1H-pyrrol-1-yl] butanamide。其分子式為 C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>，其分子量為 212.29。其化學結構為：



Brivaracetam 為白色至灰白色的結晶粉末。其在水、緩衝溶液(酸鹼值[pH] 1.2、4.5 及 7.4)、乙醇、甲醇及冰醋酸中的溶解度極高。易溶於乙腈及丙酮，可溶於甲苯。極微溶於正己烷。

#### 口服溶液

BRIVIACT 口服溶液每 mL 含 10 mg 之 brivaracetam。非活性成分為檸檬酸鈉、無水檸檬酸、對羥基苯甲酸甲酯(methylparaben)、羧甲基纖維素鈉(sodium carboxymethylcellulose)、三氯蔗糖(sucralose)、山梨醇溶液(sorbitol solution)、甘油、覆盆子香料及純淨水。

## 12 臨床藥理學

### 12.1 作用機制

BRIVIACT 產生其抗痙攣活性的確切機制目前不明。Brivaracetam 表現出對腦中突觸囊泡蛋白 2A (SV2A) 高度且具選擇性的親合性，可能因此產生抗痙攣效果。

### 12.2 藥效學

#### 與酒精的交互作用

在一項針對健康受試者的藥動學及藥效學交互作用試驗中，併用 BRIVIACT (單一劑量 200 mg [較最高建議單一劑量高 2 倍]) 及乙醇(連續靜脈輸注以達到 5 小時中血液酒精濃度 60 mg/100 mL) 增進酒精對精神運動功能、注意力及記憶力的影響。相較於單獨使用 BRIVIACT 或單獨使用乙醇，併用 BRIVIACT 及乙醇導致跳視峰值速度、追視、適應性追蹤表現及視覺類比量表(VAS) 警覺性較基期更大幅度的下降，以及身體搖擺及跳視反應時間較基期更大幅度的增加。BRIVIACT 與乙醇併用時，立即單詞回憶分數普遍較低。不建議 BRIVIACT 與乙醇併用。

#### 心臟電生理學

在最大建議劑量的 4 倍劑量下，BRIVIACT 並未使 QT 間隔延長至臨床相關程度。

### 12.3 藥動學

投與同劑量的 BRIVIACT 錠劑、口服溶液及注射液可互換使用，三者有相似的藥物暴露量(AUC)，但是靜脈投與有略高的  $C_{max}$ (最大 brivaracetam 血漿濃度)。在核准劑量下，brivaracetam 表現出線性且不具時間依賴性的藥動學。

作為單一療法或輔助療法治療局部發作性癲癇時，brivaracetam 均表現出相似的藥動學特性。

#### 吸收

Brivaracetam 的穿透性高，於口服投藥後可迅速且幾乎完全吸收。從 10 至 600 mg 間均表現出與劑量成比例的藥動學特性(此範圍超過用法用量中所描述的最小和最大單劑投藥劑量[請參閱用法用量(2.1)])。空腹下服用錠劑的最大濃度時間( $T_{max}$ ) 中位數為 1 小時(範圍 0.25 至 3 小時)。併用高脂餐下吸收較為緩慢，但吸收程度維持不變。具體而言，投予 50 mg 錠劑併用高脂餐時， $C_{max}$  (一段用藥間隔中的最大 brivaracetam 血漿濃度，一項曝藥指標) 降低 37% 而  $T_{max}$  延遲 3 小時，但 AUC (brivaracetam 血漿濃度對時間曲線下的面積，一項曝藥指標) 幾乎不變(降低 5%)。

#### 分佈

Brivaracetam 與血漿蛋白的結合性低( $\leq 20\%$ )。分佈體積為 0.5 L/kg，數值接近於全身總水分。Brivaracetam 迅速且平



均分佈於大部分組織中。

## 清除

### 代謝

Brivaracetam 主要透過水解醯胺部分形成對應的羧酸代謝產物進行代謝，其次透過羥化丙基支鏈形成羥基代謝產物。水解反應以肝及肝外醯胺酶作為媒介。羥化路徑主要以 CYP2C19 作為媒介。在 CYP2C19 中具有基因變異的人類受試者中，擁有一個或兩個等位基因突變者羥基代謝產物的生成分別減少 2 倍或 10 倍，而 brivaracetam 本身的血液濃度則分別增加 22% 或 42%。CYP2C19 代謝能力差者和使用 CYP2C19 抑制劑的病人可能需要調降劑量。透過水解羥基代謝產物上的醯胺部分或羥化羧酸代謝產物上的丙基支鏈，形成一種額外的羧酸代謝物(主要透過 CYP2C9)。這三種代謝產物均不具藥理學活性。

### 排泄

Brivaracetam 主要透過代謝及排泄到尿液中清除。超過 95% 的劑量(包括代謝產物)在攝入後 72 小時內排泄於尿液中。糞便排泄佔劑量不到 1%。低於 10% 的劑量以原藥排泄於尿液中。34% 的劑量以羧酸代謝產物的形式排泄於尿液中。終末血漿半衰期( $t_{1/2}$ )約為 9 小時。

## 特殊族群

### 年齡

兒童族群：在一項 3 週評估期與固定 3 步驟調高 BRIVIACT 口服溶液劑量的開放性、單組、多中心、藥動學試驗中，針對 59 位年滿 4 歲至未滿 16 歲的受試者進行評估。BRIVIACT 以約 0.5 mg/kg 每日 2 次、1 mg/kg 每日 2 次及 2 mg/kg 每日 2 次的每週遞增劑量投予。所有劑量均依體重調整，且分別未超過 25 mg 每日 2 次、50 mg 每日 2 次及 100 mg 每日 2 次。在所有年齡族群中證實血漿濃度具劑量比例性。年滿 4 歲至未滿 16 歲之兒童病人須接受以體重調整之劑量才能達到與成人於接受有效劑量之 BRIVIACT 時相似之藥曝量。族群藥動學模型顯示 2 mg/kg 每日 2 次的劑量達到與接受 100 mg 每日 2 次的成人相同的穩定態平均血漿濃度。體重 20kg、30kg 及 50kg 的兒童，其概估血漿廓清率分別為 1.61 L/h、2.18 L/h 及 3.19 L/h。相較之下，成人病人中的概估血漿廓清率為 3.58 L/h (70kg 體重)。

老年人族群：在一項老年受試者(65 至 79 歲；肌酸酐廓清率 53 至 98 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)接受 BRIVIACT 200 mg 每日 2 次(最高建議劑量的 2 倍)的試驗中，在 65 至 75 歲和 > 75 歲的年齡族群中，brivaracetam 的血漿半衰期分別為 7.9 小時及 9.3 小時。Brivaracetam 的穩定態血漿廓清率略低(0.76 mL/min/kg)於年輕健康對照組(0.83 mL/min/kg)。

### 性別

並未觀察到男性和女性受試者間 brivaracetam 的藥動學有所差異。

### 人種/族裔

群體藥動學分析，未顯示高加索及非高加索病人對於 brivaracetam 有顯著的藥動學差異。

### 腎功能不全

針對重度腎功能不全(肌酸酐廓清率 < 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 且不需透析)之成年受試者進行的一項試驗顯示 brivaracetam 的血漿 AUC 相對於健康對照組有相當程度的增加(21%)，而酸、羥基及羧酸代謝產物的 AUC 則分別增加 3 倍、4 倍及 21 倍。這些非活性代謝產物的腎臟廓清率降低 10 倍。brivaracetam 不曾在接受血液透析的病人中進行過試驗[請參閱特殊族群使用(8.5)]。

### 肝功能不全

一項針對 Child-Pugh 等級 A、B 及 C 之肝硬化成年受試者進行的藥動學試驗證實相較於配對的健康對照組，brivaracetam 曝藥量分別增加 50%、57% 及 59%[請參閱用法用量(2.4)及特殊族群使用(8.6)]

### 藥物交互作用試驗

#### 體外藥物交互作用評估

### 藥物代謝酵素抑制作用

Brivaracetam 並不會抑制 CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2D6 或 3A4。brivaracetam 輕度抑制 CYP2C19，並且不預期在人體中會導致顯著的 CYP2C19 抑制。brivaracetam 為環氧化物水解酶的抑制劑(半抑制濃度[IC<sub>50</sub>] = 8.2 μM)，顯示 brivaracetam 可能會在生體內抑制此酵素。

### 藥物代謝酵素誘導作用

濃度至高達 10 μM 下，brivaracetam 幾乎不會或完全不會導致 CYP1A2、2B6、2C9、2C19、3A4 及環氧化物水解酶之訊息核糖核酸(mRNA)表現的變化。Brivaracetam 不太可能會在體內誘發這些酵素的表現。

### 轉運蛋白

Brivaracetam 並非 P 糖蛋白(P-gp)、多藥抗藥性蛋白 1 (MRP1)或 MRP2 的受質。Brivaracetam 不會抑制或僅輕微抑制乳癌抗藥性蛋白(BCRP)、膽鹽輸出泵(BSEP)、多藥與毒素排出蛋白 1 (MATE1)、MATE2/K、MRP2、有機陰離子轉運蛋白 1 (OAT1)、OAT3、有機陽離子轉運蛋白 1 (OCT1)、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 或 P-gp，顯示 brivaracetam 不太可能在體內會抑制這些轉運蛋白。

### 體內藥物交互作用評估

#### 抗癲癇藥物(AED)的藥物交互作用試驗

在一項使用所有第 2 期和第 3 期試驗得到的血漿藥物濃度進行的合併分析中，以及輔助療法用於治療局部發作性癲癇之安慰劑對照、第 3 期試驗的一項族群曝藥－反應分析中，探討 BRIVIACT (25 mg 每日 2 次至 100 mg 每日 2 次)與其他 AED 間的潛在交互作用。並無任何交互作用導致需要改變 BRIVIACT 的劑量。與 carbamazepine 及 phenytoin 的交互作用可能具有臨床上的重要性[請參閱藥物交互作用(7.2)及(7.3)]。交互作用彙整於表 4。

表 4：BRIVIACT 與併用之抗癲癇藥物間的藥物交互作用

併用之 AED	AED 對 BRIVIACT 的影響	BRIVIACT 對 AED 的影響
Carbamazepine	血漿濃度降低 26%	對 carbamazepine 無影響 Carbamazepine-環氧化物代謝產物增加* [請參閱藥物交互作用(7.2)]
Lacosamide	無資料	無影響
Lamotrigine	無影響	無影響
Levetiracetam	無影響	無影響
Oxcarbazepine	無影響	對活性單羧基代謝產物衍生物(MHD)無影響
Phenobarbital	血漿濃度降低 19%	無影響
Phenytoin	血漿濃度降低 21%	血漿濃度最多增加 20% [請參閱藥物交互作用(7.3)]**
Pregabalin	無資料	無影響
Topiramate	無影響	無影響
Valproic acid	無影響	無影響
Zonisamide	無資料	無影響

\* Brivaracetam 為環氧化物水解酶的可逆性抑制劑，會導致 carbamazepine 環氧化物(carbamazepine 的一種活性代謝產物)濃度增加。BRIVIACT 100 mg 每日 2 次的劑量下，carbamazepine 環氧化物的血漿濃度增加至高達 198%。

\*\* 超高治療劑量 400 mg/day brivaracetam 下，phenytoin 血漿濃度增加 20%。與其他藥物的藥物交互作用試驗

此外，體外試驗顯示大麻二酚(cannabidiol)對 brivaracetam 分佈並無顯著影響。

#### 其他藥物對 BRIVIACT 的影響

併用 CYP 抑制劑或轉運蛋白抑制劑不太可能對 brivaracetam 曝藥量有顯著的影響。

併用 rifampin 使 brivaracetam 的血漿濃度降低 45%，可能是 CYP2C19 誘導所造成的影響[請參閱用法用量(2.5)及藥物交互作用(7.1)]。

#### 口服避孕藥

併用 BRIVIACT 200 mg 每日 2 次(建議最大每日劑量的兩倍)與含 ethinylestradiol(0.03 mg)及 levonorgestrel (0.15 mg)的口服避孕藥分別使雌激素及黃體素的 AUC 降低 27%及 23%，而對抑制排卵無影響。然而，併用 BRIVIACT 50 mg 每日 2 次與含 ethinylestradiol (0.03 mg)及 levonorgestrel (0.15 mg)的口服避孕藥對於任一物質的藥動學並無顯著影響。並不預期交互作用具有臨床顯著性。

### 13 非臨床毒理學

#### 13.1 致癌性、致突變性、生殖能力受損

##### 致癌性

在一項使用小鼠的致癌性試驗中，口服投予 brivaracetam (0、400、550 或 700 mg/kg/day)治療 104 週，在所測試的最高兩個劑量下，雄性小鼠中肝臟腫瘤的發生率增加(肝細胞腺瘤及肝細胞癌)。在與肝臟腫瘤增加無關的劑量(400 mg/kg)下，血漿曝藥量(AUC)約等於最大建議劑量(MRD) 200 mg/day 下的人體曝藥量。在所測試的最高劑量下，大鼠接受口服投藥(0、150、230、450 或 700 mg/kg/day)治療 104 週，在所測試的最高劑量下，雌性大鼠中胸腺腫瘤(良性胸腺瘤)的發生率增加。在與胸腺腫瘤增加無關的最高劑量下，血漿曝藥量約為 MRD 下人體曝藥量的 9 倍。

##### 致突變性

Brivaracetam 在生體外 (Ames、小鼠淋巴瘤及 CHO 染色體畸變)及生體內(大鼠骨髓微核)檢驗中不具基因毒性。

##### 生殖能力受損

雄性和雌性大鼠在交配前和交配過程中以及早期妊娠期間接受 brivaracetam (0、100、200 或 400 mg/kg/day)口服投藥時，並未對生殖能力產生不良影響。所測試的最高劑量達到的血漿曝藥量約為 MRD 下人體曝藥量的 6 倍(雄性)及 13 倍(雌性)。

### 14 臨床試驗

#### 14.1 局部發作性癲癇成人病人

BRIVIACT 用於局部發作性癲癇併發或無併發繼發性全身發作的療效，於 3 項固定劑量、隨機分配、雙盲、安慰劑對照、多中心試驗(試驗 1、2 及 3)中獲得確立。3 試驗共納入 1550 位病人，皆患有局部發作性癲癇，且併用 1 至 2 種抗癲癇藥物(AED)無法有效控制。在每一項試驗中，均有 72%至 86%的病人併用 2 種以上的 AED，加上或不加迷走神經刺激。3 項試驗受試者的基期癲癇頻率中位數為每 28 天有 9 次的癲癇發作。病人的平均癲癇病期約為 23 年。

所有試驗均有 8 週的基期，在這期間病人必須有至少 8 次的局部發作性癲癇。基期之後則為 12 週的治療期。在這些試驗中並無劑量調整期。試驗 1 比較 BRIVIACT 50 mg/天及 100 mg/天的劑量與安慰劑。試驗 2 比較 BRIVIACT 50 mg/天的劑量與安慰劑。試驗 3 則比較 BRIVIACT 100 mg/天及 200 mg/天的劑量與安慰劑。BRIVIACT 每日的劑量等分為 2 次投予。BRIVIACT 治療終止時，接受 25、50 及 100 mg 每日 2 次 BRIVIACT 治療的病人，將分別以 1、2 及 4 週時間逐漸調降劑量。

試驗 1 及試驗 2 中的主要療效指標為 7 天局部發作性癲癇頻率相較於安慰劑組降低的百分比，而試驗 3 中的主要療效指標則為 28 天局部發作性癲癇頻率相較於安慰劑組降低的百分比。這 3 項試驗統計顯著的標準均為  $p < 0.05$ 。表 5 依據各試驗計畫書中定義的主藥療效指標為 7 天或 28 天，列出相較於安慰劑組癲癇頻率變化百分比的主要療效結果。

表 5：相較於安慰劑局部發作性癲癇頻率降低的百分比(試驗 1、2 及 3)

	相較於安慰劑組降低的百分比 (%)
試驗 1 <sup>a</sup>	
安慰劑組	-----

(n = 100)	
50 mg/天組 (n = 99)	9.5
100 mg/天組 (n = 100)	17.0
<b>試驗 2<sup>a</sup></b>	
安慰劑組 (n = 96)	-----
50 mg/天組 (n = 101)	16.9*
<b>試驗 3<sup>b</sup></b>	
安慰劑組 (n = 259)	-----
100 mg/天組 (n = 252)	25.2*
200 mg/天組 (n = 249)	25.7*

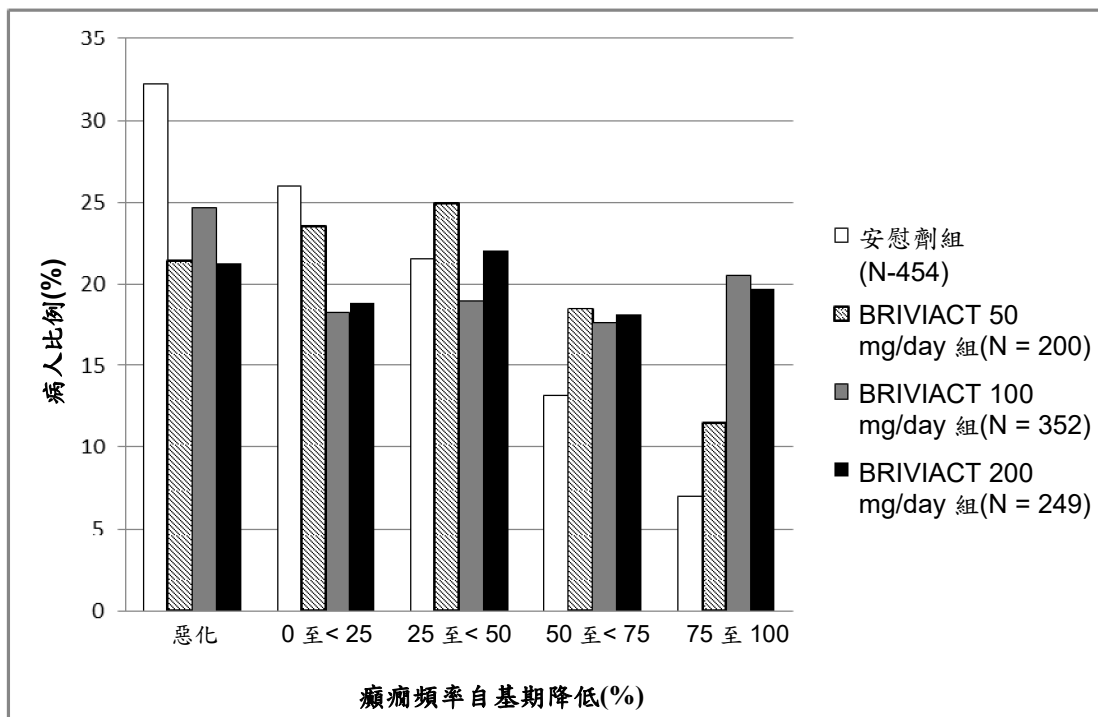
\* 根據  $\alpha = 0.05$  之檢定具統計顯著

<sup>a</sup> 根據 7 天癲癇頻率

<sup>b</sup> 根據 28 天癲癇頻率

圖 1 顯示 3 項樞紐試驗中所有病人合併分析，將 28 天局部發作性癲癇頻率自基期降低的百分比分類。各類別所佔的百分比。癲癇頻率增加的病人為「惡化」顯示於圖最左方。而局部發作性癲癇頻率較基期有所改善的病人，則顯示於右方的 4 個類別。

圖 1：三項雙盲試驗中，BRIVIACT 各劑量組及安慰劑組病人，於各癲癇治療結果類別中所佔的比例



#### Levetiracetam 治療

試驗 1 及 2 評估每日 50 mg 及 100 mg BRIVIACT 劑量的療效，約 20% 的病人併用 levetiracetam。雖然病人數有限，但 BRIVIACT 加到 levetiracetam 治療，並未產生額外的效益。

試驗 3 評估每日 100mg 及 200mg BRIVIACT 劑量的療效，雖然排除併用 levetiracetam 的病人，但這項試驗先前曾經使用過 levetiracetam 的病人約佔 54%。

## 14.2 局部發作性癲癇兒童病人

年滿 4 歲及以上之兒童病人中的局部發作性癲癇與成人中的疾病相似，且已證實 AED 曝藥－反應關係也相似。針對成人及兒童進行藥動學資料分析，依據在成人中證實有效之輔助療法劑量，決定可提供相似曝藥水平之 BRIVIACT 兒童劑量。

## 15 供應/儲存與處理方式

### 15.1 供應方式

10 mg/mL 為稍粘稠、澄清、無色至淡黃色、覆盆子口味液體。其供應方式為琥珀色玻璃瓶：  
300 mL 瓶裝

### 15.2 儲存與處理方式

儲存於 25°C (77°F) 下，允許偏離範圍為 15°C 至 30°C (59°F 至 86°F) 間。請參閱 USP 控制室溫。請勿冷凍 BRIVIACT 口服溶液。

BRIVIACT 口服溶液在第一次開瓶超過 5 個月後，剩餘未使用的溶液請予以棄置。

## 16 病人諮詢資訊

### 自殺行為及意念

指導病人、其照護者和/或家人抗癲癇藥物(包括 BRIVIACT)可能增加出現自殺想法及行為的風險，並指示注意憂鬱症狀；情緒或行為的不尋常變化；或自殺想法、行為或自殘想法的出現或惡化。指示病人、其照護者和/或家人應立即向醫療專業人員通報堪憂行為[請參閱警語與注意事項(5.1)]。

### 神經學不良反應

指導病人 BRIVIACT 會導致嗜睡、疲倦、暈眩及步態障礙。這些不良反應（若有觀察到時）發生於治療早期的可能性較高，但可能發生於任何時候。指示病人在獲得充分 BRIVIACT 治療經驗而能夠估測藥物是否對其駕駛或操作機械的能力產生不良影響之前，不要駕駛或操作機械[請參閱警語與注意事項(5.2)]。

### 精神性不良反應

指示病人 BRIVIACT 會導致行為改變(例如：侵略性、躁動、憤怒、焦慮及易怒)與精神病症狀。指示病人應立即向其醫療專業人員通報這些症狀[請參閱警語與注意事項(5.3)]。

### 過敏：支氣管痙攣及血管性水腫

指示病人 BRIVIACT 治療中可能出現過敏症狀，包括支氣管痙攣及血管性水腫。指示病人若出現過敏的徵兆和症狀，應立即尋求醫療照護[請參閱警語與注意事項(5.4)]。

### 停用抗癲癇藥物

指示病人未諮詢其醫療專業人員之前不可停用 BRIVIACT。BRIVIACT 通常應逐漸停用以降低癲癇頻率增加與癲癇重積狀態的可能性[請參閱警語與注意事項(5.5)]。

### 懷孕

指示病人若懷孕或計畫在 BRIVIACT 治療期間懷孕，應通知其醫療專業人員。鼓勵病人若懷孕可加入台灣癲癇醫學會藥物懷孕註冊癲癇婦女妊娠登錄資料庫註冊。

### 用藥指示

指導病人 BRIVIACT 可於進食後或空腹下使用。指示病人應使用校準測量裝置測量 BRIVIACT 口服溶液的劑量，而

不應使用家用茶匙。指示病人應棄置開瓶超過 5 個月後任何未使用的 BRIVIACT 口服溶液[請參閱用法用量(2.2)]。

國外許可證所有者: UCB Pharma SA/ Allée de la Recherche, 60, 1070 Brussels, Belgium

原料藥製造廠: UCB Pharma S.A.

廠址: Chemin du Foriest, B-1420 Braine L'Alleud, Belgium

製造廠與直接包裝廠: Unither Manufacturing LLC.

廠址: 331 Clay Road, Rochester NY 14623, USA.

外盒包裝廠: UCB Pharma S.A.

廠址: Chemin du Foriest, B-1420 Braine-L' Alleud, Belgium

藥商:台灣優時比貿易有限公司

地址:台北市松山區敦化北路 88 號 12 樓之 2

本版本核訂日:2021 年 6 月; TW BRV ORAL SOL PI CCDS V3