

Brivaracetam (Briviact®)

prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.

Centrum pro epilepsie Brno, 1. neurologická klinika FN u sv. Anny a LF MU v Brně

V následujícím přehledovém článku je představeno nové antiepileptikum Briviact®, které bylo zaregistrované v zemích Evropské unie k přidatné léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých, dospívajících a dětí s epilepsií ve věku od čtyř let. Jeho hlavním mechanismem účinku je vazba na synaptický vezikulární protein 2A. Při srovnání s podobně působícím levetiracetamem je však vazebná afinita brivaracetamu k SV2A asi dvacetinásobně vyšší. Dobrá klinická účinnost a příznivý profil snášenlivosti byly prokázány ve třech randomizovaných klinických studiích fáze III a následně předběžně potvrzeny i v reálné klinické praxi. Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou ospalost a závratě. Významnou výhodou brivaracetamu je možnost zahájit léčbu bez titrace, nasazením cílové dávky hned od prvního dne léčby.

Klíčová slova: epilepsie, Brivaracetam, SV2A.

Brivaracetam (Briviact®)

New AED Briviact® described below is actually registered in EU and indicated as adjunctive therapy in the treatment of partial-onset seizures with or without secondary generalisation in adults, adolescents and children from 4 years of age with epilepsy. The efficacy and safety profile of brivaracetam was established in 3 randomized, clinical trials. The most frequently reported adverse reactions with brivaracetam were somnolence and dizziness. Its main mode of action is a high and selective affinity for synaptic vesicle protein 2A. The binding affinity of brivaracetam for SV2A is twenty times higher compared with levetiracetam. The biggest benefit is that Briviact® delivers a therapeutic dose to patients from first day of use without titration.

Key words: epilepsy, Brivaracetam, SV2A.

Úvod

Poměrně široká paleta antiepileptik (AED), dostupných v současnosti v klinické praxi, se rozšiřuje o nový přípravek s léčivou látkou brivaracetam (BRV). Ten přichází na trh pod registrovaným názvem Briviact®. Jde o derivát pyrrolidinu, který je n-propyl analogem levetiracetamu (LEV) (Margineanu et al., 2009; Rogawski, 2008). Důvodů, proč se domnívat, že by BRV mohl významným způsobem zasáhnout do stávající strategie medikamentózní antiepileptické léčby, je hned několik. Jedná se o jedno z prvních AED, které vzniklo cíleným vývojem zaměřeným na konkrétní molekulární cíl. V tomto případě je jím synaptický vezikulární glykoprotein 2A (SV2A). Je to ten stejný protein, který je mo-

lekulárním cílem pro levetiracetam, stávající přední antiepileptikum první volby a ve vyspělých evropských zemích v monoterapii zřejmě vůbec nejčastěji předepisované AED (Primary Market Research Study, Quintiles IMS, 2016, nepublikováno). Vývoj BRV byl iniciován preklinickým pozorováním, podle něhož LEV navzdory svému širokému spektru účinnosti u pacientů s epilepsií, neinteraguje s SV2A optimálně. Vznikl proto výzkumný program, jehož cílem bylo identifikovat chemickou látku s maximální afinitou k SV2A a lepšími antikonvulzivními vlastnostmi než má LEV (obrázek 1). Brivaracetam tak byl objeven in vitro analýzou vazebné afinity k SV2A u 12 000 sloučenin a následným testováním 30 nejslibnějších látek v animálních modelech epilepsie

(Matagne et al., 2008; Klitgaard et al., 2016). Výsledkem této optimalizace farmakodynamické aktivity budoucího léku byla v lednu 2016 registrace brivaracetamu v zemích EU k léčbě parciálních epileptických záchvatů. Dalšími důvody pro možný optimizmus stran budoucnosti BRV jsou jeho předpokládaná vysoká účinnost a současně velmi dobrá snášenlivost, které byly prokázány v klinických studiích. Ale především je to možnost nasadit hned od prvního dne BRV v cílové terapeutické dávce a vyhnout se tak pozvolné titraci, bez níž jsme si až doposud nedovedli zahájit antiepileptické farmakoterapie vůbec představit. Velmi výhodná je i dostupnost brivaracetamu ve formě perorálního a injekčního/infuzního roztoku pro i.v. aplikaci.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

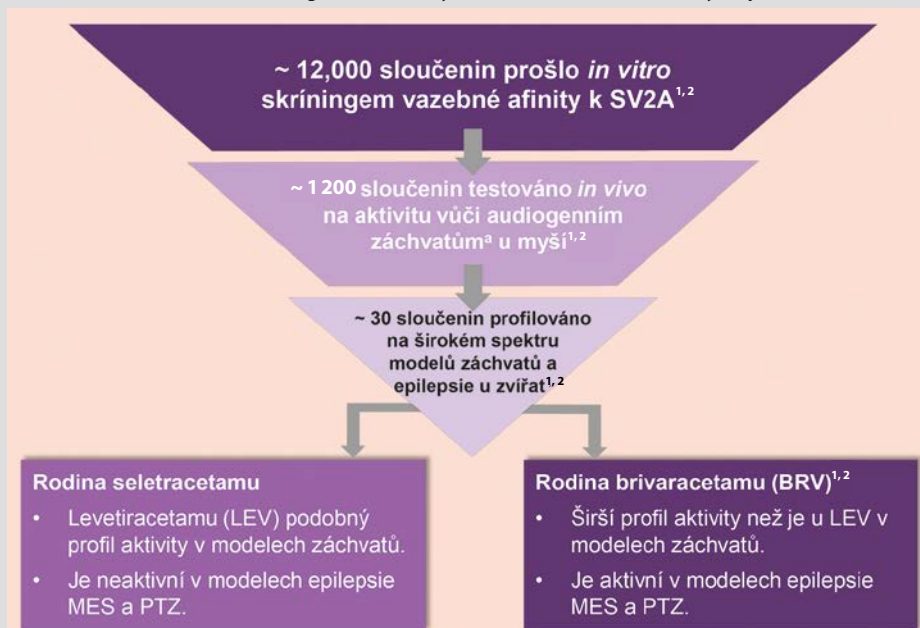
prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D., mbrazd@med.muni.cz

1. neurologická klinika FN u sv. Anny a LF MU, Pekařská 53, 602 00 Brno

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(1): 67–72

Zpracování tohoto článku bylo podpořeno spol. UCB s.r.o.

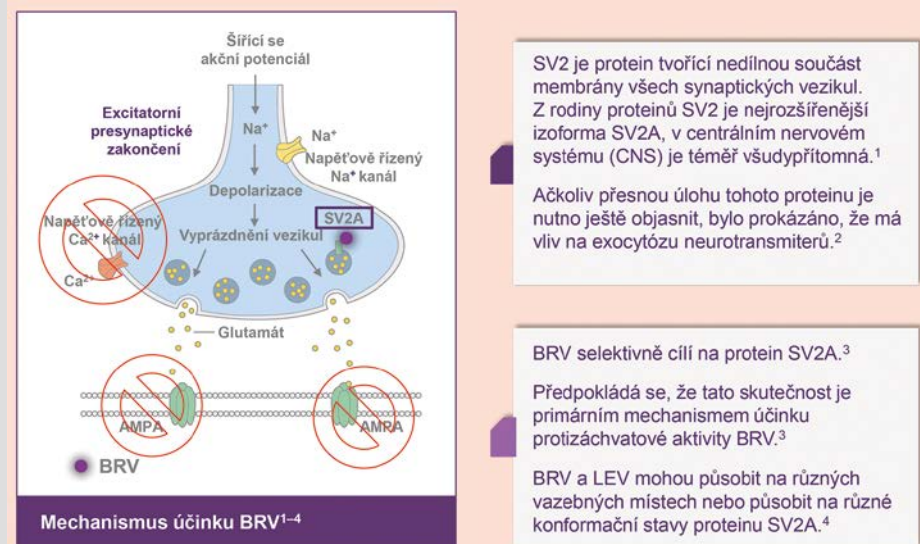
Obr. 1. Identifikace selektivních ligandů SV2A s vysokou afinitou: (AED Discovery Project)



¹Matagne et al. *Br J Pharmacol*, 2008; 154(8): 1662–1671.

²Klitgaard et al. *Epilepsia* 2016 Feb 26: 1–11.

Obr. 2. Antiepileptický mechanismus účinku brivaracetamu



¹Lynch BA et al. *Proc Natl Acad Sci USA*; 2004; 101(26): 9861–9866.

²Brivact SPC

³Gillard M et al. *EUR J Pharmacol*, 2011; 664: 36–44.

⁴Wood M et al. *Epilepsia*; 2015; 56: Suppl. 1: 215. Abstract p0879.

Mechanismus účinku, farmakodynamika

Hlavním mechanismem účinku, jak již bylo uvedeno, je vazba na presynaptický a intravezikulární protein SV2A (obrázek 2). Ačkoli je ještě nutno přesnou roli tohoto proteinu objasnit, bylo prokázáno, že moduluje exocytózu neurotransmiterů z presynaptického zakončení a hraje tak významnou roli při vzniku epileptického záchvatu (Matagne et al., 2008; Wasterlain et al., 2009). Afinita k SV2A je u brivaracetamu 15–30násobně vyšší v porovnání s levetiracetamem, s čímž zřejmě sou-

visí výraznější a efektivnější výsledná inhibice synaptické transmise (Kaminski et al., 2008; Gillard et al., 2011). Zajímavé je, že v preklinickém testování se BRV a LEV lišily nikoli pouze rozdílnou afinitou a selektivitou k SV2A, ale i svým působením na AMPA receptory a vápníkové kanály (pouze LEV, obrázek 2) či rozdílnou účinností obou látek na maximální elektrickými podněty či pentylenetetrazolem provokovanými záchvaty v animálních modelech epilepsie (Matagne et al., 2008; Zona et al., 2010). Zcela recentně byly publikovány výsledky vazebné studie s radioligandy, která prokázala rozdílný

mechanismus vazby BRV a LEV na SV2A (Wood et Gillard, 2017). Rozdílně také obě AED procházejí hematoencefalickou bariérou a dosahují své účinné koncentrace v mozkové tkáni (obrázek 3) (Nicolas et al., 2016). Do budoucnosti klinicky významný může být i rozdíl mezi LEV a BRV ve vztahu k transportnímu proteinu v lidském mozku – P-gp (P-glykoprotein). Zvýšená exprese P-gp v neuronech a endotelu nepochybně hraje roli v rezistenci na antiepileptika tím, že brání průniku většiny z nich k molekulárním cílům. To stejné zřejmě platí pro LEV, nikoli však pro BRV, který není substrátem pro tento glykoprotein (obrázek 4) (Luna-Tortos et al., 2008; Löscher et al., 2011). Na základě výše uvedeného vyplývá odlišnost zmiňovaných antiepileptik nejen ve vztahu k vazbě na SV2A.

Farmakokinetické vlastnosti

Brivaracetam má výhodnou lineární, na dávce závislou farmakokinetiku s nízkou intra- a interindividuální variabilitou. Po perorálním podání je BRV rychle a úplně absorbován s absolutní biologickou dostupností cca 100 %. Rovnovážných koncentrací v plazmě dosahuje do dvou dnů od zahájení léčby.

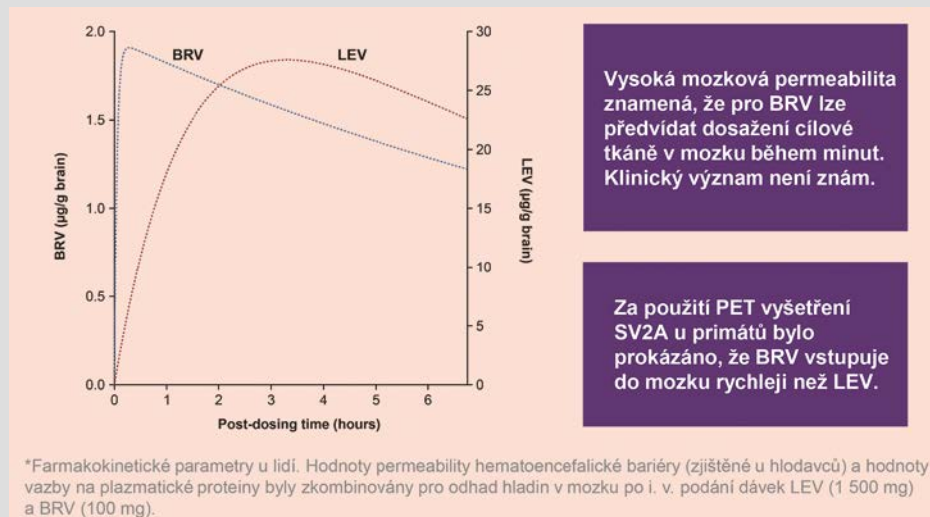
Slabě se váže na plazmatické bílkoviny ($\leq 20\%$). Primárně je extenzivně metabolizován hydrolyzou své amidové části za vzniku metabolitu karboxylové kyseliny (cca ze 60 %), v menší míře pak hydroxylací propylového vedlejšího řetězce (cca ze 30 %). Tato druhá cesta metabolismu BRV je částečně zprostředkována enzymem 2C19 z rodiny cytochromu P450. Enzym CYP2C19 je vysoce polymorfní a některé jeho genetické varianty mohou vést ke zhoršení metabolismu léků (v bělošské populaci jen cca 3–5 % jedinců, u Asiatů však až čtvrtina populace) (Goldstein, 2001). Eliminován z organismu je primárně metabolizací a vylučováním močí. Více než 95 % dávky se vylučuje močí během 72 hodin po požití. Eliminační plazmatický poločas ($t_{1/2}$) brivaracetamu je přibližně 9 hodin (Brivact®, SPC, 07/2018).

Klinické zkušenosti

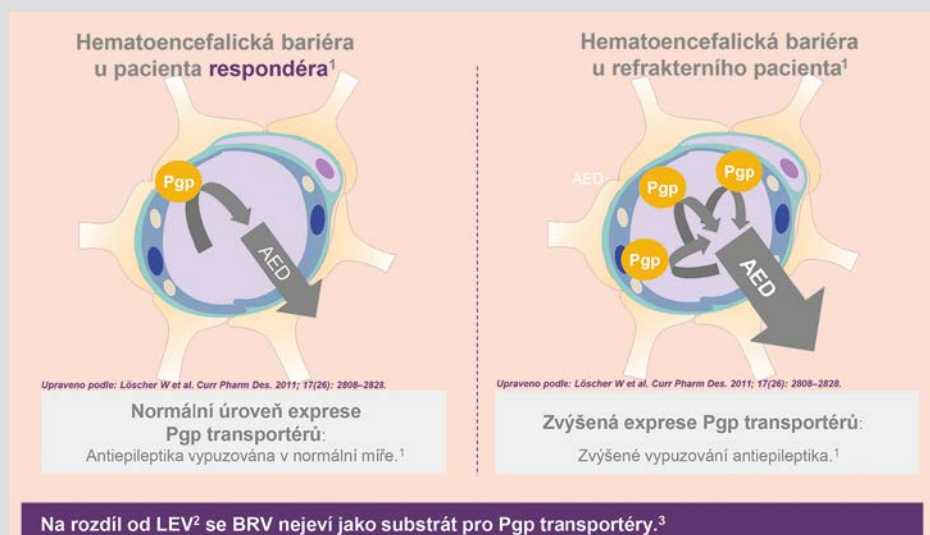
Randomizované klinické studie fáze III

Klinická účinnost a bezpečnost léčby brivaracetamem byla před jeho uvedením na trh hodnocena ve třech randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických studiích (RCT) fáze III s fixním dáv-

Obr. 3. Odhadovaný časový průběh koncentrací v mozku po i. v. podání standardních dávek BRV a LEV (upraveno podle: Nicolas JM et al. *Epilepsia* 2016; 57: 201–209)



Obr. 4. Absence interakce brivaracetamu s transportním glykoproteinem P (Pgp)



¹Luna-Tortos et al., 2008. *Neuropharmacol*; 55: 1364.

²Baltes et al., 2007. *Neuropharmacol*; 52: 333.

³Löscher et al., 2011. *Current Pharmaceutical Design*; 17: 2808–2828.

kováním (N01252, N01253 a N01358) (Ryvlin et al., 2014; Biton et al., 2014; Klein et al., 2015). Do těchto RCT bylo zařazeno celkem 1 558 pacientů s parciální epilepsií ve věku od 16 do 80 let, kteří užívali před vstupem do studie 1–2 antiepileptika a splňovali vstupní kritérium minimální frekvence osmi záchvatů během osmítýdenní „baseline“ periody. Design všech tří studií byl velmi podobný: po osmítýdenní „baseline“ periodě vždy následovala zaslepená 12týdenní fáze s udržovací léčbou, přičemž testovaná dávka byla vždy nasazena bez titrace. Čím se jednotlivé studie významně lišily, byly testované dávky brivaracetamu (20, 50 a 100 mg/d ve studii N01252; 5, 20 a 50 mg/d ve studii N01253; 100 a 200 mg/d ve studii N01358). Souhrnné zpracování dat neprokázalo klinicky významnou účinn

ost BRV v dávkách 5 a 20 mg/d. Naproti tomu byla prokázána statisticky významná účinnost dávek 50, 100 a 200 mg/d ve smyslu snížení počtu záchvatů v léčené skupině pacientů i počtu respondérů (t.j. pacientů, u nichž došlo k $\geq 50\%$ snížení frekvence záchvatů oproti stavu před léčbou) (obrázek 5).

Současně nebyly zjištěny statisticky signifikantní rozdíly v účinnosti mezi těmito třemi dávkami, byť byla účinnost vyšší v dávkách 100 a 200 mg/d v porovnání s dávkou 50 mg/d. Ve skupině pacientů léčených brivaracetamem v dávkách 100 a 200 mg/d bylo také dosaženo signifikantně vyšší frekvence bezzávatovosti v porovnání s placebem (obrázek 6).

Zajímavé výsledky přinesla post-hoc analýza účinnosti léku v podskupině pacientů, u nichž

byl užíván levetiracetam jako současně podávané antiepileptikum (cca 20 % pacientů v RCT). V takových případech nebyl zjištěn vyšší efekt BRV oproti placebu, což může odrážet kompetici obou AED na SV2A. Při analýze účinnosti BRV u pacientů, kteří v minulosti užívali levetiracetam, byla prokázána sice mírnější (oproti pacientům bez LEV v anamnéze), ale stále signifikantně vyšší účinnost v porovnání s placebem.

Randomizované klinické studie jasně prokázaly významnou klinickou účinnost brivaracetamu v přídatné léčbě parciálních epileptických záchvatů v dávkách 50–200 mg/d (French et al., 2010; Van Paesschen et al., 2013; Ryvlin et al., 2014; Biton et al., 2014; Kwan et al., 2014; Klein et al., 2015).

Otevřené navazující studie

Dlouhodobá účinnost a snášenlivost BRV byla hodnocena ve čtyřech otevřených klinických studiích, navazujících na RCT fáze II/III (N01125, N01199, N01372 a N01379). Z původních 2 051 pacientů, kteří vstoupili do otevřené fáze sledování bylo po jednom roce stále léčeno brivaracetamem 1 312 jedinců (79,8 %), po dvou letech 895 (68,1 %), a po pěti letech více než polovina sledovaných pacientů (553; 54,4 %), hodnoceno dle Kaplan-Meierovy analýzy (Toledo et al., 2016). V hodnocené kohortě se minimálně jeden nežádoucí účinek léčby vyskytl u 54,2 % pacientů. Nejčastější byly bolesti hlavy (20,9 %), závratě (17,5 %) a ospalost (15,2 %).

Indikace

Brivaracetam je indikován jako přídatná terapie při léčbě parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace u dospělých, dospívajících a dětí s epilepsií ve věku od čtyř let (Brivact®, SPC, 07/2018).

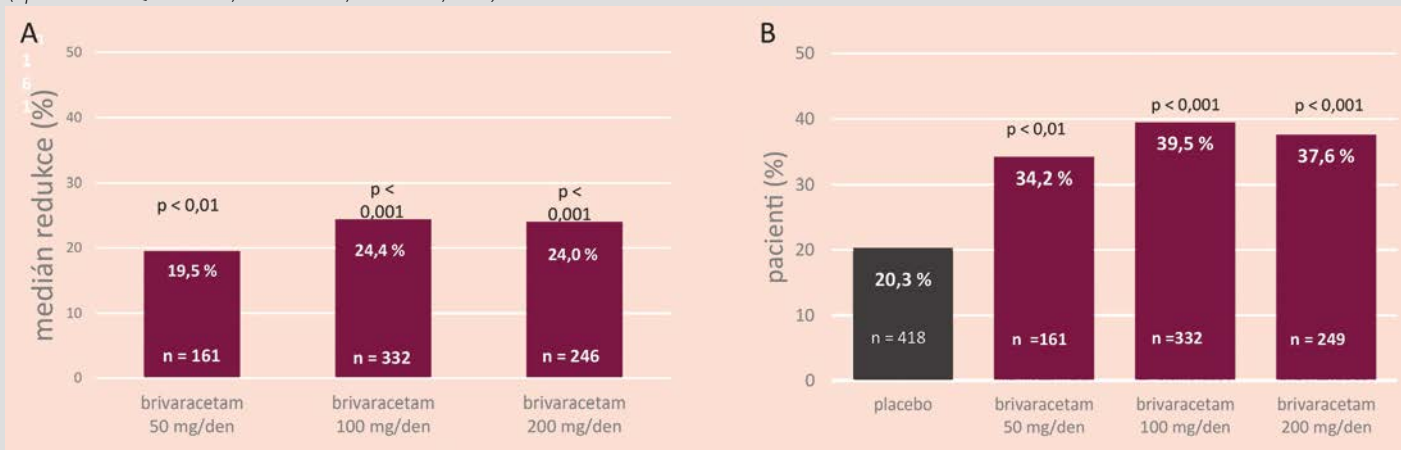
Kontraindikace

Pouze hypersenzitivita na léčivou látku či jiné deriváty pyrrolidinu a pomocné látky.

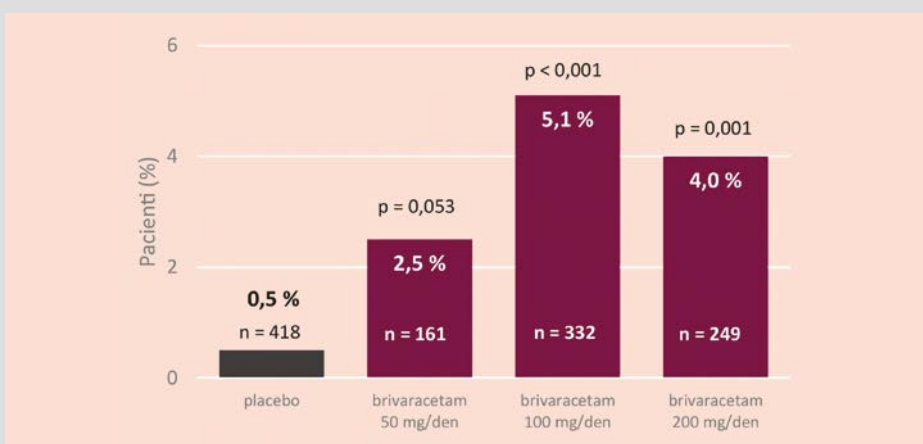
Nežádoucí účinky

Dle provedených analýz sdružených dat z randomizovaných, placebem kontrolovaných klinických studií má brivaracetam příznivý profil snášenlivosti. Méně než 5 % pacientů léčených brivaracetamem ukončilo léčbu pro nežádoucí účinky (3,5 % pacientů s dávkou BRV 50 mg/d, 3,4 % při dávce 100 mg/d a 4,0 % při dávce 200 mg/d). Nejčastějšími nežádoucími účinky (NÚ), reportovanými u pacientů léčených briva-

Obr. 5. Medián procentuální redukce záchvatů nad placebem (A) a procento responderů ve skupinách pacientů s placebem a rozdílným dávkováním BRV (B) (upraveno dle Quarato PP, Whitesides J, D'Souza J, et al.)



Obr. 6. Bezzáchvatový stav u všech typů záchvatů (upraveno dle Quarato PP, Whitesides J, D'Souza J, et al.)



Tab. 1. Farmakokinetické interakce mezi brivaracetamem a jinými antiepileptiky (zdroj: Brivact®, SPC 07/2018)

Současně podávané antiepileptikum	Vliv antiepileptika na koncentraci brivaracetamu v plazmě	Vliv brivaracetamu na koncentraci antiepileptika v plazmě
Karbamazepin	AUC 29 % ↓ C _{max} 13 % ↓ není nutná žádná úprava dávky	karbamazepin – žádný epoxy-karbamazepin ↑ (viz níže) není nutná žádná úprava dávky
Klobazam	žádné údaje	žádný
Klonazepam	žádné údaje	žádný
Lacosamid	žádné údaje	žádný
Lamotrigin	žádný	žádný
Levetiracetam	žádný	žádný
Oxkarbazepin	žádný	žádný (monohydroxyderivát, MHD)
Fenobarbital	AUC 19 % ↓ není nutná žádná úprava dávky	žádný
Fenytoin	AUC 21 % ↓ není nutná žádná úprava dávky	žádný *AUC 20 % ↑ *C _{max} 20 % ↑
Pregabalin	žádné údaje	žádný
Topiramát	žádný	žádný
Kyselina valproová	žádný	žádný
Zonisamid	žádné údaje	žádný

*na základě studie týkající se podávání supratherapeutické dávky brivaracetamu 400 mg/den

racetamem byly ospalost (14,3%) a závratě (11 %). Oba typy NÚ se objevovaly v mírné či střední intenzitě. Třetím nejčastějším nežádoucím účinkem byla únava (8,2%). Ospalost a únava pak byly jedinými NÚ, které se objevovaly častěji při zvýšení dávky.

Méně častými nežádoucími účinky brivaracetamu v průběhu RCT byly bolesti hlavy (10%, tyto však byly hlášeny ve stejné míře i u pacientů užívajících placebo), různé infekce (2–4%, podobně často jako v placebo skupině), iritabilita (2,9%), insomnie (2,8%), deprese (2,2%), anxi-

eta (2,0%), zvracení (2,1%), zácpa (2,0%), kašel (2,0%), snížená chuť k jídlu (1,4%), astenie (1,4%), rozmazané vidění (1,4%), pruritus (1,4%) a rash (1,4%). Výčet nežádoucích účinků je shrnut v SPC (Brivact, SPC, 07/2018).

Bezpečnostní profil u starších pacientů se zdá být podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u mladších dospělých pacientů. Ani v pediatrické populaci není podle všeho bezpečnostní profil odlišný.

Lékové interakce

In vitro studie naznačují, že BRV má nízký interakční potenciál. V případě potenciálních interakcí mezi brivaracetamem a ostatními antiepileptiky stojí za zmínku prakticky pouze kombinace s karbamazepinem. Brivaracetam může zvyšovat plazmatickou koncentraci epoxy-karbamazepinu a karbamazepin může mírně snižovat koncentraci BRV v plazmě. Podobně se může chovat fenytoin a fenobarbital, tedy opět silné induktory jaterních enzymů. S ostatními antiepileptiky BRV nevykazuje interakce či mohou tyto údaje chybět (tabulka 1). Podstatné je, že na základě provedených farmakokinetických analýz se nezdá být úprava dávky BRV v případě jeho kombinace s jakýmkoli antiepileptikem nutná (Stockis et al., 2015; Brivact®, SPC, 07/2018).

Silné induktory jaterních enzymů, jako je například rifampicin či třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*), mohou významně snižovat plazmatickou hladinu BRV a vyžadovat tak úpravu jeho dávkování.

V rámci kombinace s perorálními kontraceptivy byly dosud testovány pouze potenciální interakce s léky obsahujícími ethinylestradiol a levonorgestrel. Na základě výsledků se nezdá pravděpodobný klinicky signifikantní vliv perorálních kontraceptiv na účinnost brivaracetamu,

ani snížení účinnosti kontraceptiv při komedikaci s BRV (Stockis et Rolan, 2013; Stockis et al., 2014).

Dávkování

Doporučená počáteční dávka u dospělých, dospívajících a dětí s hmotností 50 kg a více je 50 nebo 100 mg/den, podávaná ve dvou stejně rozdělených denních dávkách (ráno a večer). Dle snášenlivosti a efektu lze celkovou dávku navýšit až na 200 mg/d. U dětí a dospívajících s tělesnou hmotností nižší než 50 kg je doporučena počá-

teční dávka 1 mg/kg/den. Maximální dávka pak nemá překročit 4 mg/kg/den.

Není nutná úprava dávkování u starších pacientů či pacientů s poruchou funkce ledvin, za předpokladu, že se nejedná o terminální fázi onemocnění ledvin s dialýzou. U pacientů s chronickým onemocněním jater by měla být maximální denní dávka BRV 150 mg/d u dospělých a dětí s tělesnou hmotností 50 kg nebo vyšší a 3 mg/kg/d u dětí s tělesnou hmotností nižší než 50 kg.

LITERATURA

1. Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B, Sperling MR, Johnson ME, Lu S. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2014; 55: 57–66.
2. Brivact®, SPC. Souhrn údajů o přípravku. 07/2018. Dostupné na <http://www.ema.europa.eu>
3. French JA, Costantini C, Brodsky A, von Rosenstiel P; N01193 Study Group. Adjunctive brivaracetam for refractory partial-onset seizures: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2010; 75: 519–525.
4. Gillard M, Fuks B, Leclercq K, Matagne A. Binding characteristics of brivaracetam, a selective, high affinity SV2A ligand in rat, mouse and human brain: relationship to anti-convulsant properties. *Eur J Pharmacol*. 2011; 664: 36–44.
5. Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol*. 2001; 52(4): 349–355.
6. Kaminski RM, Matagne A, Leclercq K, Gillard M, Michel P, Kenda B, Talaga P, Klitgaard H. SV2A protein is a broad-spectrum anticonvulsant target: functional correlation between protein binding and seizure protection in models of both partial and generalized epilepsy. *Neuropharmacology* 2008; 54: 715–720.
7. Klein P, Schiemann J, Sperling MR, Whitesides J, Liang W, Stalvey T, Brandt C, Kwan P. A randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia* 2015; 56: 1890–1898.
8. Kwan P, Trinka E, Van Paesschen W, Rektor I, Johnson ME, Lu S. Adjunctive brivaracetam for uncontrolled focal and generalized epilepsies: results of a phase III, double-blind, randomized, placebo-controlled, flexible-dose trial. *Epilepsia* 2014; 55: 38–46.

9. Löscher W, Luna-Tortós C, Römermann K, Fedrowitz M. Do ATP-binding cassette transporters cause pharmacoresistance in epilepsy? Problems and approaches in determining which antiepileptic drugs are affected. *Curr Pharm Des*. 2011; 17(26): 2808–2828.
10. Luna-Tortós C, Fedrowitz M, Löscher W. Several major antiepileptic drugs are substrates for human P-glycoprotein. *Neuropharmacology* 2008; 55(8): 1364–1375.
11. Margineanu DG, Klitgaard H. Brivaracetam inhibits spreading depression in rat neocortical slices in vitro. *Seizure*. 2009; 18: 453–456.
12. Matagne A, Margineanu DG, Kenda B, Michel P, Klitgaard H. Anti-convulsive and anti-epileptic properties of brivaracetam (ucb 34714), a high-affinity ligand for the synaptic vesicle protein, SV2A. *British Journal of Pharmacology* 2008; 154(8): 1662–1671.
13. Nicolas JM, Hannestad J, Holden D, Kervyn S, Nabulsi N, Tytgat D, Huang Y, Chanteux H, Staelens L, Matagne A, Mathy FX, Mercier J, Stockis A, Carson RE, Klitgaard H. Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action. *Epilepsia* 2016; 57(2): 201–209.
14. Quarato PP, Whitesides J, D'Souza J, Johnson ME, Schiemann J. Efficacy and safety of adjunctive brivaracetam for partial-onset (focal) seizures: Pooled results from three fixed-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III studies. Poster presented at the 31st International Epilepsy Congress, Istanbul, Turkey, September 2015.
15. Rogawski MA. Brivaracetam: a rational drug discovery success story. *British Journal of Pharmacology*. 2008; 154(8): 1555–1557.
16. Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B, Johnson ME, Lu S. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epi-

Závěr

Na základě dostupných informací se brivaracetam jeví jako velmi slibný preparát, s dobrou účinností a příznivým profilem snášenlivosti. Jeho nepochybnou výhodou může být okamžité nasazení do cílové dávky, které si vyžaduje řada klinických situací. Na druhé straně bude ještě nezbytné potvrzení a doplnění znalostí o tomto antiepileptiku na podkladě rozsáhlejších zkušeností z každodenní klinické praxe.

CZ-P-BR-EPOS-1900001

- lepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2014; 55: 47–56.
17. Stockis A, Rolan P. Effect of brivaracetam (400 mg/day) on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive in healthy women. *J Clin Pharmacol*. 2013; 53: 1313–1321.
18. Stockis A, Watanabe S, Fauchoux N. Interaction between brivaracetam (100 mg/day) and a combination oral contraceptive: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2014; 55: 27–31.
19. Stockis A, Chanteux H, Rosa M, Rolan P. Brivaracetam and carbamazepine interaction in healthy subjects and in vitro. *Epilepsy Res*. 2015; 113: 19–27.
20. Toledo M, Whitesides J, Schiemann J, Johnson ME, Eckhardt K, McDonough B, Borghs S, Kwan P. Safety, tolerability, and seizure control during long-term treatment with adjunctive brivaracetam for partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2016; 57(7): 1139–1151.
21. Van Paesschen W, Hirsch E, Johnson M, Falter U, von Rosenstiel P. Efficacy and tolerability of adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled partial-onset seizures: a phase IIb, randomized, controlled trial. *Epilepsia* 2013; 54(1): 89–97.
22. Wasterlain CG, Suchomelova L, Matagne A. Short-term and long-term effects of brivaracetam in an animal model of status epilepticus. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl. 10): 13.
23. Wood MD, Gillard M. Evidence for a differential interaction of brivaracetam and levetiracetam with the synaptic vesicle 2A protein. *Epilepsia* 2017; 58(2): 255–262.
24. Zona C, Pieri M, Carunchio I, Curcio L, Klitgaard H, Margineanu DG. Brivaracetam (ucb 34714) inhibits Na(+) current in rat cortical neurons in culture. *Epilepsy Res*. 2010.