

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Brivaracetam (Briviact<sup>®</sup>)*

UCB Pharma GmbH als örtlicher Vertreter  
des Zulassungsinhabers UCB Pharma S.A.

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 30.07.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	11
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	11

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

keine Abbildungen

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
GABA	<i>Gamma-Aminobutyric Acid</i> /Gamma-Aminobuttersäure
PZN	Pharmazentralnummer
St	Stück
SV2A, -2B, -2C	Synaptisches Vesikelprotein 2A, 2B, 2C

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Brivaracetam</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Briviact®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>N03AX23</b>

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
12482642	EU/1/15/1073/021	10 mg/ml	300 ml (Lösung zum Einnehmen)
12482470	EU/1/15/1073/001	10 mg	14 St (Filmdabletten)
12482501	EU/1/15/1073/005	25 mg	14 St (Filmdabletten)
12482518	EU/1/15/1073/006	25 mg	56 St (Filmdabletten)
12482524	EU/1/15/1073/008	25 mg	168 St (Filmdabletten)
12482530	EU/1/15/1073/009	50 mg	14 St (Filmdabletten)
12482547	EU/1/15/1073/010	50 mg	56 St (Filmdabletten)
12482553	EU/1/15/1073/012	50 mg	168 St (Filmdabletten)
12482576	EU/1/15/1073/013	75 mg	14 St (Filmdabletten)
12482582	EU/1/15/1073/014	75 mg	56 St (Filmdabletten)
12482599	EU/1/15/1073/016	75 mg	168 St (Filmdabletten)
12482607	EU/1/15/1073/017	100 mg	14 St (Filmdabletten)
12482613	EU/1/15/1073/018	100 mg	56 St (Filmdabletten)
12482636	EU/1/15/1073/020	100 mg	168 St (Filmdabletten)
11548801 <sup>a</sup>	EU/1/15/1073/022	10 mg/ml	10 St (Injektions-/Infusionslösung)
11703265 <sup>a</sup>	EU/1/15/1073/023	10 mg	14 St (Filmdabletten)
11703271 <sup>a</sup>	EU/1/15/1073/024	25 mg	14 St (Filmdabletten)
11703288 <sup>a</sup>	EU/1/15/1073/025	50 mg	14 St (Filmdabletten)
11703294 <sup>a</sup>	EU/1/15/1073/026	75 mg	14 St (Filmdabletten)
11703302 <sup>a</sup>	EU/1/15/1073/027	100 mg	14 St (Filmdabletten)
St: Stück; PZN: Pharmazentralnummer (Artikelnummer)			
a: Klinikpackung, die ausschließlich an Krankenhausapotheken oder krankenhausversorgende Apotheken abgegeben wird.			

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Brivaracetam ist ein 2-Pyrrolidonderivat mit hoher und selektiver Affinität zu dem synaptischen Vesikelprotein 2A (SV2A), einem Transmembranglykoprotein, das auf präsynaptischer Ebene in Neuronen und endokrinen Zellen gefunden wird (Gillard et al., 2011; Klitgaard et al., 2016; UCB Pharma GmbH, 2018a). Die (reversible) Bindung an SV2A wird als Hauptmechanismus für die antiepileptische Aktivität von Brivaracetam angesehen. Das Membranprotein SV2A gehört zu einer Proteinfamilie, die aus den drei Isoformen SV2A, SV2B und SV2C besteht. SV2A ist die im zentralen Nervensystem am weitesten verbreitete Isoform und ist in der Membran der synaptischen Vesikel lokalisiert (Lynch et al., 2004). Es wird vermutet, dass SV2A die Exozytose synaptischer Vesikel und somit die synaptische Signalübertragung moduliert (Klitgaard & Verdru, 2007). Studien an Knock-out-Mäusen gaben Aufschluss darüber, welche Bedeutung SV2A für die normale Neurotransmitter-Freisetzung und die Vesikel-Funktion hat: So erscheinen SV2A-Knock-out-Mäuse zunächst bei der Geburt normal, entwickeln dann jedoch schwere generalisierte epileptische Anfälle und versterben in der dritten Lebenswoche (Crowder et al., 1999). Die genaue Rolle des SV2A in der synaptischen Transmission ist derzeit jedoch nicht vollständig aufgeklärt, und auch der genaue Wirkmechanismus von Brivaracetam auf zellulärer Ebene ist noch nicht abschließend erforscht.

Als weiterer Wirkmechanismus von Brivaracetam wird ein hemmender Einfluss auf die für die neuronale Erregungsleitung wichtigen spannungsabhängigen Natriumkanäle diskutiert. Eine solche Modulierung der Funktion des spannungsabhängigen Natriumkanals kann die Übererregbarkeit von Nervenzellen im Rahmen einer Epilepsie bzw. eines epileptischen Anfalls reduzieren und ist als Wirkmechanismus einiger Antikonvulsiva bekannt. Weitergehende Untersuchungen zeigten jedoch, dass der beobachtete geringe Einfluss von Brivaracetam auf den spannungsabhängigen Natriumkanal nicht in einer Hemmung neuronaler Übererregbarkeit von Nervenzellen resultierte. Es wird daher davon ausgegangen, dass Ausmaß und Stetigkeit der Hemmung des spannungsabhängigen Natriumkanals nicht ausreichend sind, um von klinischer Relevanz und damit verantwortlich für die antikonvulsive Wirkung von Brivaracetam zu sein (Zona et al., 2010; Niespodziany et al., 2015; Klitgaard et al., 2016).

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Brivaracetam wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren mit Epilepsie (UCB Pharma GmbH, 2018a; UCB Pharma GmbH, 2018b; UCB Pharma GmbH, 2018c).

Die Wirkprinzipien der für diese Indikation in Deutschland auf dem Markt befindlichen Antikonvulsiva, lassen sich im Wesentlichen in die folgenden Kategorien einordnen (Panayiotopoulos, 2007; Stefan & Feuerstein, 2007; Panzer et al., 2015):

- Modulierung spannungsabhängiger Ionenkanäle ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ )
- Verstärkung synaptischer Hemmung (Verstärkung von Gamma-Aminobuttersäure (GABA)-vermittelter Hemmung)
- Hemmung synaptischer Erregung (Hemmung Glutamat-vermittelter Erregung)
- Hemmung der Carboanhydraseaktivität im Gehirn

Viele Antikonvulsiva üben ihre Wirkung aber auch über eine Kombination verschiedener Mechanismen aus. Brivaracetam lässt sich mit seiner Bindung an SV2A keiner der oben genannten Kategorien eindeutig zuordnen.

Für verschiedene SV2A-Liganden konnte in präklinischen Epilepsie-Modellen eine deutliche Korrelation zwischen der SV2A-Bindungsaffinität einerseits und dem antikonvulsiven Wirkpotenzial andererseits nachgewiesen werden (Noyer et al., 1995; Kaminski et al., 2010; Gillard et al., 2011). Brivaracetam zeigt eine hoch selektive und im Vergleich zu dem chemisch verwandten Antikonvulsivum Levetiracetam etwa 20-fach höhere Affinität zu SV2A (Kenda et al., 2004; Matagne et al., 2008; Gillard et al., 2011). Kaminski et al. (2008) zeigten anhand tierexperimenteller Untersuchungen, dass eine hohe funktionelle Korrelation zwischen der Bindungsaffinität von Brivaracetam zu SV2A und seiner antiepileptischen Wirksamkeit besteht, und zwar sowohl in Modellen fokaler als auch generalisierter Epilepsie. Wie Untersuchungen von Matagne et al. (2008) zeigten, demonstrierte Brivaracetam in verschiedenen *in vitro*- und *in vivo*-Modellen zur Simulation epileptiformer Neuronenaktivität und Epilepsie (fokal und generalisiert) eine höhere präklinische Wirksamkeit als Levetiracetam, und zwar sowohl in der Abwehr von epileptischen Anfällen, als auch in der Eindämmung bereits ausgelöster Anfälle. In Anwesenheit eines allosterischen Modulators wurde gezeigt, dass sowohl die Bindung von Levetiracetam, als auch von Brivaracetam an SV2A erhöht wird, allerdings beruht dies auf unterschiedlichen Effekten. Während Levetiracetam bei gleichbleibender Affinität seine Bindungskapazität gegenüber SV2A

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

erhöht, zeigt Brivaracetam sowohl eine erhöhte Bindungsaffinität als auch –kapazität. Diese unterschiedliche Wirkung des Modulators auf die Interaktion von Levetiracetam und Brivaracetam mit SV2A deutet darauf hin, dass Brivaracetam und Levetiracetam mit unterschiedlichen Bindungsstellen oder mit verschiedenen Konformationen des SV2A Proteins interagieren. Es wird daher angenommen, dass Brivaracetam die Funktion des SV2A anders moduliert als Levetiracetam (Gillard et al., 2011; Wood & Gillard, 2017).

Ein weiterer wichtiger Unterschied besteht in der höheren Blut-Hirnschranken-Permeabilität von Brivaracetam im Vergleich zu Levetiracetam. Dies spiegelte sich in einer Studie im Epilepsie-Tiermodell (audiogenes Mausmodell) in einem schnelleren Wirkungseintritt wider (Nicolas et al., 2016). In *in vitro*-Rezeptorbindungsstudien mit mehr als 55 anderen für das zentrale Nervensystem spezifischen Interaktionspartnern (d. h. außer SV2A), darunter verschiedene Rezeptoren, Transmembran-Transport-Systeme, Ionenkanäle/Kanalproteine und Enzyme, die eine potentielle Bedeutung im Rahmen der Epilepsie besitzen, zeigte Brivaracetam keine nennenswerte Affinität, Aktivierung oder Hemmung. Diese Ergebnisse unterstreichen die hohe Selektivität der Substanz (Gillard et al., 2011).

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].*

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Briviact <sup>®</sup> wird angewendet zur Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, <u>Jugendlichen und Kindern ab 4 Jahren</u> mit Epilepsie.	nein	Datum der Zulassung der <i>Type-II-Variation</i> 11.07.2018	B
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.*

Den Angaben in Tabelle 2-3 liegen die Fachinformationen von Brivaracetam zugrunde (UCB Pharma GmbH, 2018a; UCB Pharma GmbH, 2018b; UCB Pharma GmbH, 2018c).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.*

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet <sup>a</sup>	-
a: Es handelt sich um eine <i>Type-II-Variation</i> des bereits zugelassenen Anwendungsgebiets.	

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Nicht zutreffend.

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel und dessen Zulassungsstatus stammen aus den Zulassungsunterlagen.

Informationen zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels stammen aus der Fachinformation, den Zulassungsunterlagen und aus während einer orientierenden (nicht-systematischen) Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken identifizierten Publikationen.

Informationen zum Wirkmechanismus anderer Arzneimittel stammen aus den entsprechenden Fachinformationen und aus während einer orientierenden (nicht-systematischen) Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken identifizierten Publikationen.

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Crowder, K. M., Gunther, J. M., Jones, T. A., Hale, B. D., Zhang, H. Z., Peterson, M. R., et al 1999. Abnormal neurotransmission in mice lacking synaptic vesicle protein 2A (SV2A). *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(26), 15268-73. Epub 1999/12/28.
2. Gillard, M., Fuks, B., Leclercq, K. & Matagne, A. 2011. Binding characteristics of brivaracetam, a selective, high affinity SV2A ligand in rat, mouse and human brain: relationship to anti-convulsant properties. *European Journal of Pharmacology*, 664(1-3), 36-44. Epub 2011/05/18.
3. Kaminski, R. M., Matagne, A., Leclercq, K., Gillard, M., Michel, P., Kenda, B., et al 2008. 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*, 54(4), 715-20. Epub 2008/01/22.
4. Kaminski, R. M., Gillard, M. & Klitgaard, H. 2010. Targeting SV2A for discovery of antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 51(Suppl. 5), 83.
5. Kenda, B. M., Matagne, A. C., Talaga, P. E., Pasau, P. M., Differding, E., Lallemand, B. I., et al 2004. Discovery of 4-substituted pyrrolidone butanamides as new agents with significant antiepileptic activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, 47(3), 530-49. Epub 2004/01/23.
6. Klitgaard, H. & Verdrue, P. 2007. Levetiracetam: the first SV2A ligand for the treatment of epilepsy. *Expert Opin Drug Discov*, 2(11), 1537-45. Epub 2007/11/01.

7. Klitgaard, H., Matagne, A., Nicolas, J. M., Gillard, M., Lamberty, Y., De Ryck, M., et al 2016. Brivaracetam: Rationale for discovery and preclinical profile of a selective SV2A ligand for epilepsy treatment. *Epilepsia*, 57(4), 538-48. Epub 2016/02/28.
8. Lynch, B. A., Lambeng, N., Nocka, K., Kensel-Hammes, P., Bajjalieh, S. M., Matagne, A., et al 2004. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(26), 9861-6. Epub 2004/06/24.
9. Matagne, A., Margineanu, D. G., Kenda, B., Michel, P. & Klitgaard, H. 2008. Anti-convulsive and anti-epileptic properties of brivaracetam (ucb 34714), a high-affinity ligand for the synaptic vesicle protein, SV2A. *British Journal of Pharmacology*, 154(8), 1662-71. Epub 2008/05/27.
10. Nicolas, J. M., Hannestad, J., Holden, D., Kervyn, S., Nabulsi, N., Tytgat, D., et al 2016. Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligand with preclinical evidence of high brain permeability and fast onset of action. *Epilepsia*, 57(2), 201-9. Epub 2015/12/15.
11. Niespodziany, I., Andre, V. M., Leclere, N., Hanon, E., Ghisdal, P. & Wolff, C. 2015. Brivaracetam differentially affects voltage-gated sodium currents without impairing sustained repetitive firing in neurons. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 21(3), 241-51. Epub 2014/12/03.
12. Noyer, M., Gillard, M., Matagne, A., Henichart, J. P. & Wulfert, E. 1995. The novel antiepileptic drug levetiracetam (ucb L059) appears to act via a specific binding site in CNS membranes. *European Journal of Pharmacology*, 286(2), 137-46. Epub 1995/11/14.
13. Panayiotopoulos, C. P. 2007. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*, London, Springer-Verlag.
14. Panzer, A., Polster, T. & Siemes, H. 2015. *Epilepsien bei Kindern und Jugendlichen*.
15. Stefan, H. & Feuerstein, T. J. 2007. Novel anticonvulsant drugs. *Pharmacology and Therapeutics*, 113(1), 165-83. Epub 2006/10/13.
16. UCB Pharma GmbH. 2018a. Fachinformation Briviact® 10 mg/25 mg/50 mg/75 mg/100 mg Filmtabletten (Brivaracetam). Stand der Information: Juli 2018.
17. UCB Pharma GmbH. 2018b. Fachinformation Briviact® 10 mg/ml Lösung zum Einnehmen (Brivaracetam). Stand der Information: Juli 2018.
18. UCB Pharma GmbH. 2018c. Fachinformation Briviact® 10 mg/ml Injektions-/Infusionslösung (Brivaracetam). Stand der Information: Juli 2018.
19. Wood, M. D. & Gillard, M. 2017. Evidence for a differential interaction of brivaracetam and levetiracetam with the synaptic vesicle 2A protein. *Epilepsia*, 58(2), 255-62. Epub 2016/12/25.
20. Zona, C., Pieri, M., Carunchio, I., Curcio, L., Klitgaard, H. & Margineanu, D. G. 2010. Brivaracetam (ucb 34714) inhibits Na(+) current in rat cortical neurons in culture. *Epilepsy Research*, 88(1), 46-54. Epub 2009/11/17.