

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Rilpivirin (EDURANT[®])

Janssen-Cilag GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.01.2012

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	13

Tabellenverzeichnis

	Seite
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
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international	11

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Å	Ångström (0,1 nm)
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DNA	Desoxyribonukleinsäure
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HIV-1	Humanes Immundefizienz-Virus Typ 1
INI	Integrase-Strangtransfer-Inhibitor
NNRTI	Nicht-Nukleosidaler Inhibitor der Reversen Transkriptase
N(t)RTI	Nukleosidaler/Nukleotidaler Inhibitor der Reversen Transkriptase
PI	Proteasehemmer
PZN	Pharmazentralnummer
RNA	Ribonukleinsäure
RT	Reverse Transkriptase

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. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

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 Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Rilpivirin
Markenname:	EDURANT 25 mg Filmtabletten
ATC-Code:	J05AG05

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.

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
9391841	EU/1/11/736/001	25 mg	1 x 30 Filmtabletten

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.

Rilpivirin ist ein Diarylpyrimidin-NNRTI (NNRTI=Nicht-Nukleosidaler Inhibitor der Reversen Transkriptase) des humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) und wird in Form einer weißen bis gebrochen weißen, runden, bikonvexen Filmtablette dargereicht. Rilpivirin hemmt nicht die menschlichen zellulären DNA-Polymerasen α , β und γ (1).

Rilpivirin bindet in der allen NNRTI gemeinsamen Bindungstasche, ca. 10 Å vom aktiven Zentrum der RT entfernt (2), und nimmt dabei eine hufeisenartige Konformation an (3). Die Wirkung von Rilpivirin wird durch eine nicht-kompetitive, allosterische Hemmung von HIV-1-Reverse-Transkriptase (RT) vermittelt. Die Bindung von Rilpivirin wird im Wesentlichen durch die Aminosäuren V179, L100, K101, K103, W229, Y188, F227 und L234 definiert (3).

Rilpivirin erwies sich als wirksam sowohl gegen Laborstämme vom HIV-1-Wildtyp bei akut infizierten T Zell-Linien, als auch gegen ein breites Spektrum von primären Isolaten der HIV-1-Gruppe M (Subtypen A, B, C, D, F, G, H) (1).

Resistenz/Kreuzresistenz

Berücksichtigt man alle verfügbaren *In-vitro*- und *In-vivo*-Daten von nicht vorbehandelten Patienten, können die folgenden Resistenz-assoziierten Mutationen, wenn sie bei Therapiebeginn vorliegen, die Wirksamkeit von Rilpivirin beeinflussen: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, H221Y, F227C, M230I und M230L. Wie bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln auch, soll sich die Anwendung von Rilpivirin nach den Ergebnissen eines Resistenztests richten (1).

Rilpivirin behielt seine Empfindlichkeit gegenüber 62% von 4.786 rekombinanten klinischen HIV-1-Isolaten mit einer Resistenz gegen Efavirenz und/oder Nevirapin bei. In der gepoolten Analyse der Phase III-Studien ECHO und THRIVE verloren 31 der 62 Patienten mit virologischem Versagen unter Rilpivirin und Daten zu phänotypischer Resistenz die Empfindlichkeit gegenüber Rilpivirin. Von diesen waren 28 resistent gegen Etravirin, 27 gegen Efavirenz und 14 gegen Nevirapin (1).

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.

Der NNRTI Rilpivirin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml. Rilpivirin wird dabei im Rahmen einer hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) in Kombination mit zwei Nukleosidalen/Nukleotidalen Inhibitoren der RT (N(t)RTI) gegeben.

Als andere Kombinationspartner für die N(t)RTI stehen in dieser Indikation prinzipiell Wirkstoffe aus drei Wirkstoffklassen zur Verfügung (4):

NNRTI (Alternativ zu Rilpivirin):

- Efavirenz (SUSTIVA[®], ATC-Code: J05AG03)
- Nevirapin (VIRAMUNE[®], ATC-Code: J05AG01)

Proteasehemmer (PI):

- Darunavir (PREZISTA[®], ATC-Code: J05AE10)
- Atazanavir (REYATAZ[®], ATC-Code: J05AE08)
- Lopinavir (KALETRA[®], ATC-Code: J05AE06)
- Fosamprenavir (TELZIR[®], ATC-Code: J05AE07)
- Saquinavir (INVIRASE[®], ATC-Code: J05AE01)
- Indinavir (CRIXIVAN[®], ATC-Code: J05AE02)
- Nelfinavir (VIRACEPT[®], ATC-Code: J05AE04)
- Tipranavir (APTIVUS[®], ATC-Code: J05AE09)
- Ritonavir (als Booster) (NORVIR[®], ATC-Code: J05AE03)

Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (INI):

- Raltegravir (ISENTRESS[®], ATC-Code: J05AX08)

Die entsprechenden Wirkstoffklassen werden laut Leitlinien jeweils mit zwei N(t)RTI im Rahmen der Kombinationstherapien kombiniert (sogenanntes „Backbone“), da eine Monotherapie ein größeres Risiko von Resistenzbildung aufweist und daher zurzeit nicht empfohlen wird (4).

NNRTI:

Andere NNRTI haben einen analogen Wirkmechanismus wie Rilpivirin, d. h. sie binden in der gemeinsamen NNRTI-Bindetasche und inhibieren die RT-Funktion durch allosterische Hemmung (2). Allerdings werden in der Bindetasche unterschiedliche Positionen besetzt und z. T. andere Resistenzen beobachtet (5, 6).

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Während klinischer Studien mit Efavirenz erwies sich K103N als die am häufigsten beobachtete RT-Substitution in Virusisolaten von Patienten mit einem signifikanten Wiederauftreten der Viruslast. Substitutionen an den RT-Positionen 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 oder 225 wurden auch beobachtet, aber mit geringerer Häufigkeit und oft nur zusammen mit K103N. Kreuzresistenzprofile für Efavirenz, Nevirapin und Delavirdin in der Zellkultur zeigten, dass die Substitution von K103N bei allen drei NNRTIs zu einem Empfindlichkeitsverlust führt (5).

Mit Nevirapin beobachtete RT-Mutationen waren A98G, K101E, K103N, V106A/M, V108I, Y181C, Y188C/L, F227L, G190A/S und M230L. Bei einem virologischen Therapieversagen mit Nevirapin ist eine Kreuzresistenz gegen Delavirdin und Efavirenz zu erwarten (6).

Proteasehemmer (PI)

PI blockieren selektiv das virusspezifische Processing der viralen gag-pol Proteine in HIV-1-infizierten Zellen und verhindern auf diese Weise die Bildung reifer Virionen sowie die Infektion weiterer Zellen (7-15).

Integrase-Strangtransfer-Inhibitoren (INI)

INI hemmen die katalytische Aktivität der Integrase, einem HIV-kodierten Enzym, das zur Virusreplikation erforderlich ist. Die Hemmung der Integrase verhindert die kovalente Insertion oder Integration des HIV-Genoms in das Wirtszellgenom. Verläuft die Integration des HIV-Genoms nicht erfolgreich, unterbleibt die Steuerung der Produktion neuer infektiöser Viruspartikel, daher verhindert die Hemmung der Integration das Ausbreiten der Virusinfektion (16).

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)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
<p>EDURANT in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml.</p> <p>Diese Indikation basiert auf Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen der 48. Woche von zwei randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien bei nicht vorbehandelten Patienten und Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen der 96. Woche einer Phase-IIb-Studie bei nicht vorbehandelten Patienten (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von EDURANT anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p>	28.11.2011	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation entnommen (1).

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

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

2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs-erteilung	Bezug zu Anwendungs-gebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
USA	<p>Inoffizielle deutsche Übersetzung: EDURANT™ in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV 1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten.</p> <p>Diese Indikation basiert auf Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen der 48. Woche von zwei randomisierten, doppelblinden Phase III-Studien bei nicht vorbehandelten Patienten und Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen der 96. Woche einer Phase IIb-Studie bei nicht vorbehandelten Patienten [siehe Clinical Studies (14.1)].</p> <p>Die folgenden Punkte sollten bei Beginn einer Therapie mit EDURANT berücksichtigt werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Zahl der Patienten mit virologischem Versagen war größer bei mit EDURANT behandelten Personen mit mehr als 100.000 RNA-Kopien/ml bei Behandlungsbeginn als bei Personen mit weniger als 100.000 RNA-Kopien bei Behandlungsbeginn [siehe Clinical Studies (14.1)]. • Die beobachtete Versagerrate bei mit EDURANT behandelten Personen bedeutete im Vergleich zu Efavirenz eine erhöhte Rate an allgemeiner Behandlungsresistenz und Kreuzresistenz gegenüber der NNRTI-Klasse [siehe Clinical Pharmacology (12.4)]. • Im Vergleich zu Efavirenz mehr Personen, die mit EDURANT behandelt wurden, entwickelten Lamivudin/Emtricitabin-assoziierte Resistenzen [siehe Clinical Pharmacology (12.4)]. 	20.05.2011	A
Länder der Europäischen Union (Zentrale Zulassung)	EDURANT in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln ist indiziert für die Behandlung von Infektionen mit dem humanen	28.11.2011	A

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungs-erteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht ^a
	<p>Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten mit einer Viruslast von ≤ 100.000 HIV-1-RNA-Kopien/ml.</p> <p>Diese Indikation basiert auf Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen der 48. Woche von zwei randomisierten, doppelblinden Phase-III-Studien bei nicht vorbehandelten Patienten und Sicherheits- und Wirksamkeitsanalysen der 96. Woche einer Phase-IIb-Studie bei nicht vorbehandelten Patienten (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p>Wie auch bei anderen antiretroviralen Arzneimitteln, soll die Anwendung von EDURANT anhand der Ergebnisse des genotypischen Resistenztests ausgerichtet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).</p>		
<p>a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-4; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.</p>			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen Informationen des pharmazeutischen Unternehmers mit dem Stand vom 04.01.2012.

Angaben zur europäischen Zulassung stehen auf der Internetseite der European Medicines Agency zur Verfügung (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002264/human_med_001513.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).

Die US-amerikanische Indikation wurde der *Full Prescribing Information EDURANT™* (17) entnommen und übersetzt.

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.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Administrativen Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf den Daten der internen Datenbanken des pharmazeutischen Unternehmers.

Angaben zu Wirkmechanismus und ATC-Code von Rilpivirin und der anderen bereits in Deutschland zugelassenen und empfohlenen Wirkstoffe wurden anhand der Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel sowie Sekundärliteratur (siehe Quellenangaben) gemacht.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- (1) Janssen-Cilag International NV. SmPC Edurant (Rilpivirin). 2011.
- (2) Ren J, Stammers DK. Structural basis for drug resistance mechanisms for non-nucleoside inhibitors of HIV reverse transcriptase. *Virus Res.* 2008 Jun;134(1-2):157-70.
- (3) Lansdon EB, Brendza KM, Hung M, Wang R, Mukund S, Jin D, et al. Crystal structures of HIV-1 reverse transcriptase with etravirine (TMC125) and rilpivirine (TMC278): implications for drug design. *J Med Chem.* 2010 May 27;53(10):4295-9.
- (4) Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG). Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, konsentiert Version vom 4.3.2010. 2010.
- (5) Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. SmPC Sustiva (Efavirenz). 2009.
- (6) Boehringer Ingelheim International GmbH. SmPC Viramune (Nevirapin). 2008.
- (7) Boehringer Ingelheim International GmbH. SmPC Aptivus (Tipranavir). 2010.
- (8) Merck Sharp & Dohme Limited. SmPC Crixivan (Indinavir). 2006.
- (9) Roche Registration Limited. SmPC Invirase (Saquinavir). 2006.
- (10) Abbott Laboratories Limited. SmPC Kaletra (Lopinavir). 2011.
- (11) Janssen-Cilag International NV. SmPC Prezista (Darunavir). 2009.
- (12) Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. SmPC Reyataz (Atazanavir). 2009.
- (13) Abbott Laboratories Limited. SmPC Ritonavir (Norvir). 2006.
- (14) ViiV Healthcare UK Limited. SmPC Telzir (Fosamprenavir). 2004.
- (15) Roche Registration Limited. SmPC Viracept (Nelfinavir). 2008.
- (16) Merck Sharp & Dohme Limited. SmPC Isentress (Raltegravir). 2008.
- (17) Food and Drug Administration (FDA). Full prescribing information EdurantTM. 2011: Verfügbar unter: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202022s000lbl.pdf.