

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Truvada 200 mg/245 mg filmovertrukne tabletter

Emtricitabin/tenofovirdisoproxil

078779.01.02 12.2010

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret Truvada til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

- Virkning og anvendelse
- Det skal De vide, før De begynder at tage Truvada
- Sådan skal De tage Truvada
- Bivirkninger
- Opbevaring
- Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Truvada anvendes til behandling af infektion med humant immundefekt virus (HIV) hos voksne over 18 år.

Truvada indeholder to aktive stoffer, *emtricitabin* og *tenofovirdisoproxil*. Begge disse aktive stoffer er *antiretroviral* medicin, som anvendes til behandling af HIV-infektion. Emtricitabin hører til en gruppe lægemidler, der kaldes *nukleosid-revers transkriptase-hæmmere*, og tenofovir hører til en gruppe, der kaldes *nukleotid-revers transkriptase-hæmmere*. De kaldes dog begge generelt for NRTI'er, og de virker ved at gribe ind i den normale måde, som et enzym (revers transkriptase) arbejder på, og som er nødvendigt for at virus kan reproducere sig selv. Truvada bør altid anvendes i kombination med anden medicin for at behandle HIV-infektion. Truvada kan gives i stedet for emtricitabin og tenofovirdisoproxil, anvendt separat i samme doser.

Denne medicin **helbreder ikke HIV-infektionen**. Mens De tager Truvada, kan De stadig udvikle infektioner eller anden sygdomme, der er forbundet med HIV-infektion. De kan også give virus videre til andre, så det er vigtigt at tage forholdsregler for at undgå at smitte andre.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE TRUVADA

Tag ikke Truvada

- Hvis De er overfølsom** (*allergisk*) over for emtricitabin, tenofovir, tenofovirdisoproxilfumarat, eller et af de øvrige indholdsstoffer, som er opført i slutningen af denne indlægsseddel.

Hvis dette gælder for Dem, skal De omgående fortælle Deres læge det.

Vær ekstra forsigtig med at tage Truvada

- Fortæl Deres læge, hvis De tidligere har haft nyresygdomme, eller hvis undersøgelser har vist, at De har nyreproblemer.** Truvada kan have indvirkning på Deres nyrer. Før De påbegynder behandlingen, kan Deres læge bestille blodprøver for at bedømme nyrefunktionen. Deres læge kan også bestille blodprøver under behandlingen for at overvåge Deres nyrer og råder Dem måske til at tage tabletterne mindre hyppigt. Truvada anbefales ikke, hvis De lider af svære nyresygdomme eller er i hæmodialyse.

på betændelse eller infektion, skal De omgående fortælle Deres læge det.

Knogleproblemer. Nogle af de patienter, der får flere slags antiretroviral medicin på samme tid, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: Hvor længe den samtidige behandling med flere slags antiretroviral medicin varer, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar, samt (over-)vægt (højere Body Mass Index (BMI)). Stivhed, ømhed og smerter i ledene (især hofte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær er tegn på knoglenekrose. Hvis De bemærker et eller flere af disse symptomer, bør De fortælle det til Deres læge.

Truvada tages normalt ikke sammen med anden medicin, som kan skade Deres nyrer (se *Brug af anden medicin*). Hvis dette ikke kan undgås, vil Deres læge overvåge Deres nyrefunktion en gang om ugen.

- Tal med Deres læge, hvis De er over 65 år.** Truvada er ikke undersøgt hos patienter over 65 år. Hvis De er over 65 år og får ordineret Truvada, vil Deres læge overvåge Dem nøje.

- Truvada må ikke anvendes til børn og unge under 18 år.**

- Tal med Deres læge, hvis De tidligere har haft en leversygdom, herunder hepatitis (gulsot).** Patienter med leversygdom, inklusiv kronisk hepatitis B eller C, som behandles med antiretrovirale midler, har en forhøjet risiko for alvorlige og potentielt livstruende bivirkninger i leveren. Hvis De har en hepatitis B-infektion, vil Deres læge nøje overveje, hvilken behandling, der er den bedste for Dem. Begge aktive stoffer i Truvada har en vis virkning mod hepatitis Bvirus, selvom emtricitabin ikke er godkendt til behandling af hepatitis B-infektion. Hvis De tidligere har haft en leversygdom eller en kronisk hepatitis B-infektion, vil Deres læge muligvis tage blodprøver for nøje at overvåge leverfunktionen.

- Når De begynder at tage Truvada, skal De holde øje med mulige tegn på laktatacidose.** Medicin, som indeholder nukleosidanaloger, herunder Truvada, kan forårsage laktatacidose (overskud af mælkesyre i blodet) sammen med forstørret lever. Dyb, hurtig vejrtrækning, døsighed og uspecifikke symptomer som f.eks. kvalme, opkastning og mavesmerter kan tyde på udvikling af laktatacidose. Denne sjældne, men alvorlige bivirkning har undertiden været dødelig. Laktatacidose optræder hyppigere hos kvinder, især hvis de er meget overvægtige. Hvis De har en leversygdom, kan Deres risiko for at få denne tilstand også være større. Mens De bliver behandlet med Truvada, vil deres læge overvåge Dem nøje for evt. tegn på udvikling af laktatacidose.

Andre forholdsregler

Antiretroviral kombinationsbehandling (herunder Truvada) kan give øget blodsukker, øget fedtindhold i blodet (hyperlipæmi), forårsage ændringer i fedtfordelingen og resistens over for insulin (se pkt. 4, *Bivirkninger*).

Tal med Deres læge, hvis De lider af sukkersyge, er overvægtig eller har forhøjet kolesteroltal.

Vær opmærksom på infektioner. Hvis De har en fremskreden HIV-infektion (AIDS) og har en infektion, kan De udvikle symptomer på infektion og betændelse eller opleve en forværring af symptomerne på en eksisterende infektion, når behandlingen med Truvada påbegyndes. Disse symptomer kan være tegn på, at kroppens forbedrede immunforsvar bekæmper infektion. Hold øje med tegn på betændelse eller infektion i tiden lige efter, De begynder at tage Truvada. Hvis De bemærker tegn

på betændelse eller infektion, skal De omgående fortælle Deres læge det.

Knogleproblemer. Nogle af de patienter, der får flere slags antiretroviral medicin på samme tid, kan udvikle en knoglesygdom, der kaldes knoglenekrose (hvor knoglevævet dør på grund af nedsat blodtilførsel til knoglen). Til de mange risikofaktorer for udvikling af denne sygdom hører blandt andre: Hvor længe den samtidige behandling med flere slags antiretroviral medicin varer, anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, alvorligt nedsat immunforsvar, samt (over-)vægt (højere Body Mass Index (BMI)). Stivhed, ømhed og smerter i ledene (især hofte, knæ og skulder) samt bevægelsesbesvær er tegn på knoglenekrose. Hvis De bemærker et eller flere af disse symptomer, bør De fortælle det til Deres læge.

Knogleproblemer (som nogle gange resulterer i knoglebrud) kan også forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (de tubulære celler) (se pkt. 4, *Bivirkninger*).

Brug af anden medicin

De må ikke tage Truvada, hvis De allerede tager anden medicin som indeholder indholdsstofferne i Truvada, emtricitabin og tenofovirdisoproxilfumarat eller antiviral medicin, som indeholder lamivudin, zalcitabin eller adefovirdipivoxil.

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

- Det er især vigtigt at fortælle lægen om det, hvis De tager anden medicin, som kan skade Deres nyrer.** Disse omfatter:

- aminoglykosider (mod bakteriel infektion)
- amphotericin B (mod svampeinfektion)
- foscarnet (mod virusinfektion)
- ganciclovir (mod virusinfektion)
- pentamidin (mod infektioner)
- vancomycin (mod bakteriel infektion)
- interleukin-2 (til behandling af kræft)
- cidofovir (mod virusinfektion)

- Anden medicin, som indeholder didanosin (mod HIV-infektion):** Hvis De tager Truvada sammen med anden antiviral medicin, som indeholder didanosin, kan det øge indholdet af didanosin i blodet og reducere CD4-celletallet. Der er rapporteret om sjældne tilfælde af betændelse i bygspytkirtlen og laktatacidose (overskud af mælkesyre i blodet), der samme tider medfører dødsfald, når medicin, der indeholder tenofovirdisoproxilfumarat og didanosin, blev indtaget samtidigt. Deres læge vil nøje tage stilling til om, det er nødvendigt at behandle Dem med kombinationer af tenofovir og didanosin.

Afbryd ikke behandlingen uden først at kontakte Deres læge.

Brug af Truvada sammen med mad og drikke

- Det er bedst at tage Truvada sammen med mad.

Graviditet og amning

Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De tager nogen form for medicin.

- De må ikke tage Truvada under graviditeten,** medmindre De specifikt har drøftet dette med Deres læge. Der foreligger ingen kliniske data om brug af Truvada hos gravide, og Truvada anvendes normalt ikke, medmindre det er absolut nødvendigt.

- Hvis De er en kvinde, som kunne blive gravid under behandlingen med Truvada, skal De anvende en sikker præventionsmetode for at undgå at blive gravid.

- Hvis De bliver gravid eller planlægger at blive gravid, skal De kontakte Deres læge for at drøfte de potentielle fordele og risici, som behandling med Truvada indebærer for Dem og Deres barn.

Hvis De har taget Truvada under Deres graviditet, kan Deres læge bede om regelmæssige blodprøver og andre diagnostiske undersøgelser for at overvåge barnets udvikling. For de børn, hvis mor har taget NRTI'er i løbet af graviditeten, opvejer fordelene ved beskyttelsen mod HIV risikoen for at få bivirkninger.

- De bør ikke amme, mens De er i behandling med Truvada.** Det vides ikke, om de aktive stoffer i denne medicin udskilles i modermælken hos mennesker.

- Hvis De er en kvinde med HIV, anbefales det, at De ikke ammer for at undgå at overføre virus til barnet via modermælken.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Truvada kan forårsage svimmelhed. **Kør ikke bil eller motorcykel og lad være med at cykle** og lad være med at arbejde med værktøj eller maskiner, hvis De bliver svimmel, når De tager Truvada.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Truvada

Fortæl Deres læge, hvis De lider af lactoseintolerans eller er intolerant over for andre sukkerformer. Truvada indeholder lactosemonohydrat. Hvis De ved, at De er lactoseintolerant, eller hvis De har fået at vide, at De er intolerant over for nogle som helst andre sukkerformer, skal De tale med Deres læge, før De tager denne medicin.

3. SÅDAN SKAL DE TAGE TRUVADA

- Tag altid Truvada nøjagtigt efter lægens anvisning.** Er De i tvivl så spørg lægen eller på apoteket.

Den sædvanlige dosis:

- Voksne: en tablet om dagen sammen med mad.**

Hvis De har problemer med at synke, kan De knuse tabletten med spidsen af en ske og opløse den i ca. 100 ml (et halvt glas) vand, appelsinjuice eller druesaft. Drik det omgående.

- Tag altid den dosis, Deres læge har anbefalet** for at sikre, at medicinen er fuldt ud effektiv, og for at reducere udviklingen af resistens mod behandlingen. De må ikke ændre Deres dosis, medmindre De har fået besked på det af Deres læge.

- Hvis De har problemer med Deres nyrer,** kan Deres læge råde Dem til at tage Truvada mindre hyppigt.

- Hvis Deres læge beslutter at ophøre med at give et af indholdsstofferne i Truvada eller ændre Truvadas dosis,** kan De få emtricitabin og/eller tenofovir hver for sig i stedet for den kombinerede medicin eller anden medicin til behandling af HIV-infektion.
- Deres læge vil ordinere Truvada i kombination med anden antiretroviral medicin.** De bedes venligst læse indlægssedlerne til de andre slags retroviral medicin som vejledning i at indtage denne medicin korrekt.

Hvis De har taget for mange Truvada-tabletter

Hvis De ved et uheld tager mere end den anbefalede dosis Truvada, skal De kontakte lægen eller den nærmeste skadestue for at få råd. Tag tabletflasken med, så De let kan vise, hvad De har taget.

Hvis De har glemt at tage Truvada

Det er vigtigt, at De husker at tage hver dosis af Truvada.

Hvis De glemmer at tage en dosis Truvada, skal De tage den så hurtigt som muligt og så tage den næste planlagte dosis på det normale tidspunkt.

Hvis det næsten allerede er tidspunktet for Deres næste dosis, skal De ikke tage den glemte dosis. Vent og tag den næste dosis på det normale tidspunkt. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis De kaster op mindre end en time efter, De har taget Truvada, skal De tage en ny tablet. De behøver ikke tage en ny tablet, hvis De kastede op mere end en time efter, De tog Truvada tabletten.

Hvis De holder op med at tage Truvada

- At ophøre med behandlingen** med Truvada kan resultere i nedsat effekt af den kur mod HIV, som Deres læge har anbefalet. Tal med Deres læge, før De holder op med at tage Truvada, uanset årsagen, især hvis De oplever bivirkninger eller har en anden sygdom. Kontakt Deres læge, før De igen begynder at tage Truvada tabletter.

- Hvis De har HIV-infektion og hepatitis B,** er det særlig vigtigt ikke at ophøre med behandlingen med Truvada uden først at konsultere Deres læge. Nogle patienter har fået taget blodprøver eller har symptomer, som viser, at deres hepatitis er forværret efter ophør med behandlingen med Truvada. Det kan være nødvendigt at få taget blodprøver i flere måneder efter ophør med behandlingen. Hos nogle patienter med fremskreden leversygdom eller cirrose bør behandlingen ikke ophøre, fordi det kan medføre en forværring af Deres hepatitis.

Bemærk De nogle nye eller usædvanlige symptomer efter behandlingens ophør, skal De omgående oplyse Deres læge herom, især hvis det drejer sig om symptomer, som De normalt ville forbinde med hepatitis B-infektion.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Truvada kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl Deres læge det, hvis De får en eller flere af følgende bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger (Disse kan opstå hos mere end 10 ud af 100 behandlede patienter)

- diarré, opkastning, kvalme, svimmelhed, hovedpine, udslæt
- svaghedsfølelse, muskelsvaghed (hvis kreatinkinaseindholdet i blodet er forøget)

- Prøver kan også vise:*
- fald i fosfat i blodet

Almindelige bivirkninger
(Disse kan opstå hos mellem 1 og 10 ud af 100 behandlede patienter)

- smerter, mavesmerter
- søvnløshed, unormale drømme
- problemer med fordøjelsen, som resulterer i ubehag efter måltider, oppustethed, afgang af tarmluft (flatulens)
- udslæt (inklusive røde pletter eller skjolder, undertiden med blærer eller hævelse af huden), som kan være allergiske reaktioner, kløe, ændringer i hudfarven, herunder pletvis mørkfarvning af huden
- andre allergiske reaktioner som piben i lungerne, hævelser eller følelse af svimmelhed

Prøver kan også vise:

- lavt antal af hvide blodlegemer (et fald i antallet af hvide blodlegemer kan gøre Dem mere modtagelig for infektion)
- forhøjet mængde af triglycerider (fedtsyrer), galde eller sukker i blodet
- problemer med lever og bugspytkirtlen

Ikke almindelige bivirkninger
(Disse kan opstå hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 behandlede patienter)

- lavt antal af røde blodlegemer (anæmi)
- mavesmerter på grund af betændelse i bugspytkirtlen
- nedbrydning af muskelvæv, muskelsmerter og -svaghed
- hævelse af ansigt, læber, tunge eller svælg

Prøver kan også vise:

- fald i blodets kaliumniveau
- øget kreatinin i blodet
- ændringer i urinen

Sjældne bivirkninger
(Disse kan opstå hos mellem 1 og 10 ud af 10.000 behandlede patienter)

- **Laktatacidose (overskud af mælkesyre i blodet)**, er en alvorlig bivirkning, som kan være livstruende. Følgende bivirkninger kan være tegn på laktatacidose:
 - dyb, hurtig vejrtrækning
 - døsigheid
 - kvalme, opkastning og mavesmerter

Hvis De tror, De har laktatacidose, skal De omgående kontakte Deres læge.

- rygsmarter på grund af nyreproblemer, inklusive nyresvigt. Deres læge kan tage blodprøver for at se, om Deres nyrer fungerer ordentligt.
- fedtlever
- gul hud eller gule øjne, kløe eller mavesmerter på grund af betændelse i leveren
- nyrebetændelse, udskillelse af store mængder urin og en fornemmelse af at være tørstig
- kalktab fra knoglerne (med knoglesmerter; kan nogle gange resultere i knoglebrud)

Prøver kan også vise:

- beskadigelse af celler i nyrerne (de tubulære celler)

Nedbrydning af muskelvæv, kalktab fra knoglerne (med knoglesmerter; kan nogle gange resultere i knoglebrud), muskelsmerter, muskelsvaghed og fald i blodets kalium- og fosphatniveau kan forekomme på grund af skader på celler i nyrerne (de tubulære celler).

Andre bivirkninger

Hos børn, som fik emtricitabin, et af stofferne i Truvada, var anæmi (lavt antal af røde blodlegemer) desuden almindelig og ændringer i hudfarven, herunder pletvis mørkfarvning af huden, meget almindelig. Hvis produktionen af røde blodlegemer reduceres, kan barnet få symptomer som træthed og åndenød.

Truvada kan forårsage ændring af kroppens form på grund af ændringer i fedtfordelingen. Dette kan omfatte tab af fedt fra ben, arme og ansigt, øget fedt på maven og indre organer, større bryster eller fedtklumper på nakken (”bøffelnakke”). Årsagen til og de langsigtede virkninger på helbredet af dette kendes ikke på nuværende tidspunkt.

Truvada kan også forårsage hyperlipæmi (øget fedtindhold i blodet) og resistens over for insulin. Lægen vil undersøge Dem for disse ændringer.

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Truvada efter den udløbsdato, der står på flasken og pakningen. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Hold flasken tæt tillukket.

Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Truvada indeholder:

- **Aktive stoffer:** *emtricitabin* og *tenofovirdisoproxil*. Hver Truvada filmovertrukken tablet indeholder 200 mg emtricitabin og 245 mg tenofovirdisoproxil (svarende til 300 mg tenofovirdisoproxilfumarat eller 136 mg tenofovir).
- **Øvrige indholdsstoffer:** croscarmelloseatrium, glycerol-triacetat (E1518), hypromellose (E464), indigocarmin aluminiumpigment (E132), lactosemonohydrat, magnesiumstearat (E572), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), pregelatineret stivelse (glutenfri) og titandioxid (E171).

Udseende og pakningsstørrelser

Truvada filmovertrukne tabletter er blå, kapselformede tabletter, på den ene side præget med ordet ”GILEAD” og på den anden side med tallet ”701”. Truvada leveres i flasker, der indeholder 30 tabletter.

Fås i pakninger, der indeholder 1 flaske med 30 filmovertrukne tabletter eller 3 flasker med 30 filmovertrukne tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstillere

Indehaver af markedsføringstilladelsen:
Gilead Sciences International Limited
Cambridge
CB21 6GT
Storbritannien

Fremstillere:
Gilead Sciences Limited
Unit 13, Stillorgan Industrial Park
Blackrock
County Dublin
Irland

Paralleldistributør og ompakker
New Neopharm BV, Wismarweg 22 a, NL-9723 HB Groningen

Hvis De vil have yderligere oplysninger om Truvada, skal De henvende Dem til den lokale repræsentant:

België/Belgique/Belgien
Gilead Sciences Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

България
Gilead Sciences International Ltd
Tel.: + 44 (0) 20 7136 8820

Česká republika
Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Danmark
Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland
Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti
Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ελλάδα
Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España
Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France
Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 42 73 70 70

Ireland
Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 1223 897555

Ísland
Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia
Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος
Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija
Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Lietuva
Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Luxembourg/Luxemburg
Gilead Sciences Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 79

Magyarország
Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Malta
Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Nederland
Gilead Sciences Netherlands B.V
Tel: + 31 (0) 20 718 3698

Norge
Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich
Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska
Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Portugal
Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România
Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija
Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika
Gilead Sciences International Ltd
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Suomi/Finland
Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige
Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom
Gilead Sciences Ltd
Tel: + 44 (0) 1223 897555

Denne indlægsseddel blev senest godkendt 09.2010.

De kan finde yderligere information om Truvada på Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.