

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

EDURANT 25 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

25 mg rilpivirinnek megfelelő rilpivirin-hidroklorid filmtablettánként.

Segédanyag: 56 mg laktóz-monohidrát filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Fehér vagy törtefehér, filmbevonatú, kerek, mindkét oldalán domború, 6,4 mm átmérőjű, egyik oldalán „TMC”, másik oldalán „25” jelzéssel ellátott filmtabletta.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az EDURANT más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinálva, korábban antiretrovirális kezelésben nem részesült (terápia naív), $\leq 100\,000$ HIV-1 RNS kópia/ml vírusterhelésű felnőtt betegek humán immundeficiencia vírus 1 (HIV-1) fertőzésének kezelésére javasolt.

Ez a javallat két randomizált, kettős-vak, kontrollos, terápia naív betegeken végzett fázis III klinikai vizsgálat 48. heti, valamint terápia naív betegeken végzett fázis IIb vizsgálat 96. heti biztonságossági és hatásossági elemzésén alapul (lásd 5.1 pont).

Mint más antiretrovirális gyógyszerek esetén, a genotípusos rezisztencia vizsgálatnak kell irányítania az EDURANT használatát (lásd 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát a HIV-fertőzés kezelésében jártas orvosnak kell elindítania.

Adagolás

Az EDURANT-ot mindig más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban kell adni.

Felnőttek

Az EDURANT ajánlott adagja egy 25 mg-os tablettá, naponta egyszer bevéve. Az EDURANT-ot **étkezés közben kell bevenni** (lásd 5.2 pont).

Kihagyott adag

Ha a beteg elmulaszt bevenni egy EDURANT adagot, akkor a szokásos bevétel időpontját követő 12 órán belül a betegnek a lehető leghamarabb étkezés közben be kell vennie az EDURANT-ot, majd folytatni a szokásos adagolási rendet. Ha a beteg elmulaszt bevenni egy EDURANT adagot, akkor a szokásos bevételi időpont után több mint 12 órával a beteg már ne vegye be az elmulasztott adagot, hanem folytassa a szokásos adagolási rendet.

Ha a beteg az EDURANT bevitelét követő 4 órán belül hány, egy másik EDURANT tablettát kell bevennie étkezés közben. Ha a beteg az EDURANT bevétele után több mint 4 órával hány, akkor a következő szokásos adagig nem szükséges bevennie egy másik EDURANT adagot.

Speciális betegcsoportok

Idősek

Az EDURANT alkalmazásával kapcsolatban > 65 éves betegekre vonatkozóan korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az EDURANT adag módosítása nem szükséges idős betegeknél (lásd 5.2 pont). Az EDURANT-ot ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni.

Gyermekpopuláció

Az EDURANT biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Májkárosodás

Az EDURANT alkalmazásával kapcsolatban az enyhe vagy közepes fokú (Child-Pugh A vagy B stádium) májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az EDURANT adag módosítása nem szükséges enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél. Az EDURANT-ot óvatosan kell alkalmazni közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél. Az EDURANT-ot súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) szenvedő betegeknél nem vizsgálták. Következésképpen az EDURANT súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott (lásd 5.2 pont).

Veseelégtelenség

Az EDURANT-ot főként normális vesefunkciójú betegeknél vizsgálták. Az EDURANT adag módosítása nem szükséges enyhe vagy közepes fokú veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. Az EDURANT-ot óvatosan kell alkalmazni súlyos veseelégtelenségben vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél. Súlyos veseelégtelenségben vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél az EDURANT kombinációja egy erős CYP3A gátlóval (pl. ritonavirrel támogatott HIV proteázgátló) csak akkor használható, ha az előny meghaladja a kockázatot (lásd 5.2 pont).

Az EDURANT-kezelés az átlagos szérumban kreatininszint csekély mértékű, korai emelkedését eredményezte, amely időben stabil maradt, és nem tekinthető klinikailag jelentősnek (lásd 4.8 pont).

Az alkalmazás módja

Az EDURANT-ot naponta egyszer, szájon át, **étkezés közben** kell bevenni (lásd 5.2 pont). Ajánlott az EDURANT filmtablettát egészben, vízzel lenyelni, szétrágni vagy összetörni nem szabad.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Az EDURANT nem adható együtt az alább felsorolt gyógyszerekkel, mivel a rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése fordulhat elő (a CYP3A enzim indukciója vagy a gyomor-pH emelkedése miatt), ami az EDURANT terápiás hatásának elvesztését eredményezheti:

- antikonvulzív szerek: karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbitál, fenitoin,
- antimycobacterialis szerek: rifabutin, rifampicin, rifapentin,
- protonpumpa gátlók, mint az omeprazol, ezomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol,
- a szisztémás glükokortikoid dexametazon, kivéve az egyszeri adaggal végzett kezelést
- lyukaslevelű orbáncfű (*Hypericum perforatum*).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy a jelenlegi retrovírus-ellenes terápia nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést, és az EDURANT szedésekor is fennáll a HIV-fertőzés szexuális kapcsolat vagy vérrel való érintkezés útján történő átvitelének a kockázata. A HIV-fertőzés átvitelének megelőzésére szolgáló, megfelelő óvintézkedéseket továbbra is alkalmazni kell.

Virologiai sikertelenség és a rezisztencia kialakulása

Az EDURANT-ot nem vizsgálták bármely más, antiretrovirális-kezelésre korábban virológiai sikertelenséggel válaszoló betegnél. A rilpivirin rezisztenciával kapcsolatba hozható mutációk

5.1 pontban bemutatott listájának kell irányítania az EDURANT használatát a terápia naív populációban.

A fázis III vizsgálatok összesített elemzésében az EDURANT-tal kezelt, a vizsgálat megkezdésekor > 100 000 HIV-1 RNS kópia/ml vírusterhelésű betegeknek a virológiai sikertelenség kockázata magasabb volt (15,1% EDURANT vs 6,3% efavirenz vizsgálati kar) mint a vizsgálat megkezdésekor ≤ 100 000 HIV-1 RNS kópia/ml vírusterhelésű betegeknek (3,8% EDURANT vs 3,3% efavirenz vizsgálati kar). A vizsgálat megkezdésekor > 100 000 HIV-1 RNS kópia/ml vírusterhelésű betegek, akiknél virológiai sikertelenség lépett fel, a kezelésből eredő rezisztencia magasabb arányát mutatták, mint a nem nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NNRTI) csoportban. A lamivudin/emtricitabin kezeléssel összefüggő rezisztencia több olyan betegnél fejlődött ki, akiknél az EDURANT eredményezett virológiai sikertelenséget, mint az olyan betegeknek, akiknél az efavirenz járt virológiai sikertelenséggel (lásd 5.1 pont).

Mint más antiretrovirális gyógyszerek esetén, a rezisztencia vizsgálatnak kell irányítania az EDURANT használatát (lásd 5.1 pont).

Szív és érrendszer

A rilpivirin terápiás adagokat meghaladó adagjainak (75 mg illetve 300 mg naponta egyszer) adása az elektrokardiogram (EKG) QTc-távolságának megnyúlásával járt (lásd 4.5, 4.8 és 5.2 pont). Az EDURANT ajánlott, napi egyszeri 25 mg-os adagjának nincs klinikailag jelentős hatása a QTc-re. Az EDURANT-ot óvatosan kell alkalmazni, ha olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyekről tudott, hogy a *Torsade de pointes* kockázatával járnak.

A zsírszövet eloszlásának megváltozása

HIV-fertőzött betegeknek a kombinált antiretrovirális terápia („combination antiretroviral therapy” - CART) a test zsírszövet eloszlásának megváltozásával (lipodystrophia) társult. Ezen események hosszútávú következményei jelenleg nem ismertek. A mechanizmusra vonatkozó ismeretek hiányosak. Feltételezik a visceralis lipomatosos és a proteázgátlók (protease inhibitor – PI), valamint a lipoatrophia és a nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (nucleoside reverse transcriptase inhibitors – NRTIs) közötti összefüggést. A lipodystrophia fokozott kockázata egyedi tényezőkkel, mint pl. idősebb kor, valamint a kezeléssel összefüggő tényezőkkel társult, mint pl. hosszabb időtartamú antiretrovirális-kezelés és társult anyagcsere zavarok. A betegvizsgálat keretében értékelni kell a zsírszövet eloszlás megváltozásának fizikális jeleit is (lásd 4.8 pont).

Immunreaktivációs szindróma

HIV-fertőzött, súlyosan immunhiányos betegeknek a CART megkezdésekor gyulladós reakció alakulhat ki a tünetet nem okozó vagy reziduális opportunistá kórokozókkal szemben, és ez súlyos klinikai állapotok kialakulásához vagy a tünetek súlyosbodásához vezethet. Ilyen reakciókat jellemző módon a CART indítása utáni első hetekben vagy hónapokban figyeltek meg. Idevágó példák a cytomegalovírus retinitis, a generalizált és/vagy fokális mycobacterium fertőzések, valamint a *Pneumocystis jiroveci* okozta pneumonia. Valamennyi gyulladós tünetet ki kell vizsgálni, és szükség esetén kezelésüket el kell kezdeni (lásd 4.8 pont).

Fontos információ az EDURANT egyes összetevőiről

Az EDURANT laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A rilpivirin-expozíciót befolyásoló gyógyszerek

A rilpivirint elsődlegesen a citokróm P450 (CYP)3A metabolizálja. Azok a gyógyszerek, amelyek indukálják vagy gátolják a CYP3A működését, ilyen módon befolyásolhatják a rilpivirin clearance-ét (lásd 5.2 pont). Az EDURANT és a CYP3A-t indukáló gyógyszerek együttadásakor a rilpivirin plazmakoncentráció csökkenését figyelték meg, amely csökkentheti az EDURANT terápiás hatását. Az EDURANT és CYP3A-t gátló gyógyszerek együttadásakor a rilpivirin plazmakoncentráció emelkedését figyelték meg.

Az EDURANT és gyomor-pH-t növelő gyógyszerek együttadása, csökkent rilpivirin plazmakoncentrációt eredményezhet, amely potenciálisan csökkentheti az EDURANT terápiás hatását.

Gyógyszerek, melyeket a rilpivirin alkalmazása befolyásol

Nem valószínű, hogy napi egyszeri 25 mg-os adagban az EDURANT klinikailag jelentős hatással lenne a CYP által metabolizált gyógyszerek expozíciójára.

A rilpivirin *in vitro* gátolja a P-glikoproteint. Ennek a gátlásnak a klinikai jelentősége nem ismert. Az EDURANT gátolhatja a bélrendszeri P-glikoproteint, és befolyásolja azokat a gyógyszereket, amelyeket a bélrendszerben a P-glikoprotein szállít, mint a dabigatrán. Ez, az ilyen gyógyszerek emelkedett plazmakoncentrációjához vezethet.

A rilpivirin gátolja a kreatinin aktív renális tubuláris szekrécióját. Azonos mechanizmuson keresztül a metformin-expozíció emelkedhet. A betegeket a rilpivirin és a metformin együttes adásának megkezdésekor vagy abbahagyásakor szorosan monitorozni kell.

A kiválasztott antiretrovirális szerekkel és nem antiretrovirális gyógyszerekkel való ismert és elméleti interakciók az 1. táblázatban kerültek felsorolásra.

Interakciós táblázat

A rilpivirin és az együttadott gyógyszerek közötti kölcsönhatásokat az 1. táblázat tartalmazza (növekedés „↑”, csökkenés „↓”, nincs változás „↔”, nem alkalmazható „NA”, konfidencia intervallum „CI”).

1. táblázat: INTERAKCIÓK MÁS GYÓGYSZEREKKEL ÉS ADAGOLÁSI AJÁNLÁSOK		
Gyógyszerek terápiás csoport szerint	Interakció Mértani átlag változása (%)	Az együttadásra vonatkozó ajánlások
FERTŐZÉS ELLENI GYÓGYSZEREK		
Antiretrovirális szerek		
<i>Nukleozid/Nukleotid reverz transzkriptáz gátlók (NRTI-k)</i>		
Didanozin* [#] 400 mg naponta egyszer	didanozin AUC ↑ 12% didanozin C _{min} NA didanozin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Nincs szükség dózismódosításra. A didanozint legalább két órával előbb vagy négy órával később kell alkalmazni, mint az EDURANT-ot.
Tenofovir-dizoproxil-fumarát* [#] 300 mg naponta egyszer	tenofovir AUC ↑ 23% tenofovir C _{min} ↑ 24% tenofovir C _{max} ↑ 19% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Nincs szükség dózismódosításra.
Egyéb NRTI-k (abakavir, emtricitabin, lamivudin, sztavudin és zidovudin)	Nem vizsgálták. Nem várható klinikailag jelentős gyógyszer interakció.	Nincs szükség dózismódosításra.
<i>Nem nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (NNRTI-k)</i>		
NNRTI-k (delavirdin, efavirenz, etravirin, nevirapin)	Nem vizsgálták.	Az EDURANT együttadása egyéb NNRTI-vel nem ajánlott.
<i>PI-k alacsony dózisu ritonavirral együtt</i>		
Darunavir/ritonavir* [#] 800/100 mg naponta egyszer	darunavir AUC ↔ darunavir C _{min} ↓ 11% darunavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 130% rilpivirin C _{min} ↑ 178% rilpivirin C _{max} ↑ 79% (CYP3A enzimek gátlása)	Az EDURANT egyidejű alkalmazása ritonavir-hatásfokozott PI-vel a rilpivirin plazmakoncentrációjának emelkedését okozhatja, azonban nincs szükség dózismódosításra.

Lopinavir/ritonavir (lágy gélkapszula)*# 400/100 mg naponta kétszer	lopinavir AUC ↔ lopinavir C _{min} ↓ 11% lopinavir C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↑ 52% rilpivirin C _{min} ↑ 74% rilpivirin C _{max} ↑ 29% (CYP3A enzimek gátlása)	
Egyéb hatásfokozott PI-k (atazanavir/ritonavir, fozamprenavir/ritonavir, szakvinavir/ritonavir, tipranavir/ritonavir)	Nem vizsgálták.	
<i>PI-k s – alacsony dózisu ritonavir együttadása nélkül</i>		
Nem hatásfokozott PI-k (atazanavir, fozamprenavir, indinavir, nelfinavir)	Nem vizsgálták. A rilpivirin megnövekedett expozíciója várható. (CYP3A enzimek gátlása)	Nincs szükség dózismódosításra.
<i>CCR5 antagonisták</i>		
Maravirok	Nem vizsgálták. Nem várható klinikailag jelentős gyógyszer interakció.	Nincs szükség dózismódosításra.
<i>Integráz lánctranszfer gátlók</i>		
Raltegravir	Nem vizsgálták. Nem várható klinikailag jelentős gyógyszer interakció.	Nincs szükség dózismódosításra.
Egyéb antivirális szerek		
Ribavirin	Nem vizsgálták. Nem várható klinikailag jelentős gyógyszer interakció.	Nincs szükség dózismódosításra.
EGYÉB SZEREK		
ANTIKONVULZÍVOK		
Karbamazepin Oxkarbazepin Fenobarbitál Fenitoin	Nem vizsgálták. A rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése várható. (CYP3A enzimek indukciója)	Az EDURANT-ot tilos kombinációban alkalmazni ezekkel az antikonvulzívumokkal, mivel együttadásuk az EDURANT terápiás hatásának elvesztését eredményezheti.
AZOL-TÍPUSÚ ANTIFUNGÁLIS SZEREK		
Ketokonazol*# 400 mg naponta egyszer	ketokonazol AUC ↓ 24% ketokonazol C _{min} ↓ 66% ketokonazol C _{max} ↔ (CYP3A indukció a vizsgálatban alkalmazott magas rilpivirin adag következtében) rilpivirin AUC ↑ 49% rilpivirin C _{min} ↑ 76% rilpivirin C _{max} ↑ 30% (CYP3A enzimek gátlása)	Az ajánlott napi egyszeri 25 mg-os adagnál nincs szükség dózismódosításra, ha az EDURANT-ot ketokonazzal adják együtt.
Flukonazol Itrakonazol Pozakonazol Vorikonazol	Nem vizsgálták. Az EDURANT egyidejű alkalmazása azol-típusú antifungális szerekkel a rilpivirin plazmakoncentrációjának emelkedését okozhatja. (CYP3A enzimek gátlása)	Nincs szükség dózismódosításra.
ANTIMYCOBACTERIALIS SZEREK		

Rifabutin* [#] 300 mg naponta egyszer	rifabutin AUC rifabutin C _{min} ↔ rifabutin C _{max} ↔ 25-O-dezacetil-rifabutin AUC ↔ 25-O-dezacetil-rifabutin C _{min} ↔ 25-O-dezacetil-rifabutin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 46% rilpivirin C _{min} ↓ 49% rilpivirin C _{max} ↓ 35% (CYP3A enzimek indukciója)	Az EDURANT-ot tilos kombinációban alkalmazni rifabutinnal, mivel együttadásuk az EDURANT terápiás hatásának elvesztését eredményezheti.
Rifampicin* [#] 600 mg naponta egyszer	rifampicin AUC ↔ rifampicin C _{min} NA rifampicin C _{max} ↔ 25-dezacetil-rifampicin AUC ↓ 9% 25-dezacetil-rifampicin C _{min} NA 25-dezacetil-rifampicin C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↓ 80% rilpivirin C _{min} ↓ 89% rilpivirin C _{max} ↓ 69% (CYP3A enzimek indukciója)	Az EDURANT-ot tilos kombinációban alkalmazni rifampicinnel, mivel együttadásuk az EDURANT terápiás hatásának elvesztését eredményezheti.
Rifapentin	Nem vizsgálták. A rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése várható. (CYP3A enzimek indukciója)	Az EDURANT-ot tilos kombinációban alkalmazni rifapentinnel, mivel együttadásuk az EDURANT terápiás hatásának elvesztését eredményezheti.
MACROLID ANTIBIOTIKUMOK		
Klaritromicin Eritromicin Troleandomicin	Nem vizsgálták. A rilpivirin megnövekedett expozíciója várható. (CYP3A enzimek gátlása)	Amennyiben lehetséges, alternatívák, pl. azitromicin adása megfontolandó.
GLŰKOKORTIKOIDOK		
Dexametazon (szisztémás, kivéve az egyszeri adag használatát)	Nem vizsgálták. A rilpivirin plazmakoncentrációjának dózisfüggő csökkenése várható. (CYP3A enzimek indukciója)	Az EDURANT-ot nem szabad kombinációban alkalmazni szisztémás dexametazonnal (kivéve az egyszeri adag), mivel együttadásuk az EDURANT terápiás hatásának elvesztését eredményezheti. Mérlegelni kell az alternatívákat, főként hosszan tartó alkalmazáskor.
PROTONPUMPA GÁTLÓK		
Omeprazol* [#] 20 mg naponta egyszer	omeprazol AUC ↓ 14% omeprazol C _{min} NA omeprazol C _{max} ↓ 14% rilpivirin AUC ↓ 40% rilpivirin C _{min} ↓ 33% rilpivirin C _{max} ↓ 40% (csökkent felszívódás a gyomor-pH emelkedése miatt)	Az EDURANT-ot tilos kombinációban alkalmazni protonpumpa gátlókkal, mivel együttadásuk az EDURANT terápiás hatásának elvesztését eredményezheti.
Lanzoprazol Rabeprazol Pantoprazol Ezomeprazol	Nem vizsgálták. A rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése várható. (csökkent felszívódás a gyomor-pH emelkedése miatt)	
H₂-RECEPTOR ANTAGONISTÁK		

Famotidin* [#] 40 mg egyszeri adag bevéve 12 órával korábban, mint a rilpivirin	rilpivirin AUC ↓ 9% rilpivirin C _{min} NA rilpivirin C _{max} ↔	Az EDURANT és a H ₂ -receptor antagonisták kombinációját különösen óvatosan kell alkalmazni. Csak napi egyszeri adagban adható H ₂ -receptor antagonistákat szabad alkalmazni. Szigorú adagolási rend szükséges, a H ₂ -receptor antagonisták legalább 12 órával korábban vagy legalább 4 órával később vehetők be, mint az EDURANT.
Famotidin* [#] 40 mg egyszeri adag bevéve 2 órával korábban, mint a rilpivirin	rilpivirin AUC ↓ 76% rilpivirin C _{min} NA rilpivirin C _{max} ↓ 85% (csökkent felszívódás a gyomor-pH emelkedése miatt)	
Famotidin* [#] 40 mg egyszeri adag bevéve 4 órával később, mint a rilpivirin	rilpivirin AUC ↑ 13% rilpivirin C _{min} NA rilpivirin C _{max} ↑ 21%	
Cimetidin Nizatidin Ranitidin	Nem vizsgálták. (csökkent felszívódás a gyomor-pH emelkedése miatt)	
ANTACIDUMOK		
Antacidumok (pl. alumínium- vagy magnézium-hidroxid, kalcium-karbonat)	Nem vizsgálták. A rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése várható. (csökkent felszívódás a gyomor-pH emelkedése miatt)	Az EDURANT és az antacidumok kombinációját különösen óvatosan kell alkalmazni. Antacidumokat legalább 2 órával korábban vagy legalább 4 órával később szabad bevenni, mint az EDURANT-ot.
NARKOTIKUS ANALGETIKUMOK		
Metadon* 60-100 mg naponta egyszer személyre szabott adagban	R(-) metadon AUC ↓ 16% R(-) metadon C _{min} ↓ 22% R(-) metadon C _{max} ↓ 14% rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * korábbi kontroll adatok alapján	Nincs szükség dózismódosításra ha EDURANT-ot és metadont kezdenek együtt adni. Azonban ajánlott a klinikai monitorozás, mivel néhány betegnél a metadon fenntartó terápia módosítására lehet szükség.
ANTIARITMIÁS SZEREK		
Digoxin	Nem vizsgálták. A digoxin plazmakoncentrációjának emelkedése előfordulhat. (bélrendszeri P-gp gátlása)	Ajánlott a digoxinszintek monitorozása.
ANTIKOAGULÁNSOK		
Dabigatran	Nem vizsgálták. A dabigatran plazmakoncentrációjának emelkedése várható. (bélrendszeri P-gp gátlása)	Az EDURANT és a dabigatran kombinációját óvatosan kell alkalmazni.
ANTIDIABETIKUMOK		
Metformin	Nem vizsgálták. Nem zárható ki, hogy a rilpivirin a emelkedett metformin-expozíciót idéz elő. (a metformin aktív, renális szekréciójának gátlása)	Az együttes alkalmazás kezdetekor vagy abbahagyásakor a beteg fokozott monitorozása ajánlott.
GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK		
Lyukaslevelű orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>)	Nem vizsgálták. A rilpivirin plazmakoncentrációjának jelentős csökkenése várható. (CYP3A enzimek indukciója)	Az EDURANT-ot tilos kombinációban alkalmazni lyukaslevelű orbáncfűvel, mivel együttadásuk az EDURANT terápiás hatásának elvesztését eredményezheti.
ANALGETIKUMOK		

Paracetamol* [#] 500 mg egyszeri adag	paracetamol AUC ↔ paracetamol C _{min} NA paracetamol C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↑ 26% rilpivirin C _{max} ↔	Nincs szükség dózismódosításra.
ORÁLIS FOGAMZÁSGÁTLÓK		
Etinilösztadiol* 0,035 mg naponta egyszer Noretindron* 1 mg naponta egyszer	etinilösztadiol AUC ↔ etinilösztadiol C _{min} ↔ etinilösztadiol C _{max} ↑ 17% noretindron AUC ↔ noretindron C _{min} ↔ noretindron C _{max} rilpivirin AUC ↔* rilpivirin C _{min} ↔* rilpivirin C _{max} ↔* * korábbi kontroll adatok alapján	Nincs szükség dózismódosításra.
HMG CO-A REDUKTÁZGÁTLÓK		
Atorvasztatin* [#] 40 mg naponta egyszer	atorvasztatin AUC ↔ atorvasztatin C _{min} ↓ 15% atorvasztatin C _{max} ↑ 35% rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↓ 9%	Nincs szükség dózismódosításra.
5-ÖS TÍPUSÚ FOSZFODIÉSZTERÁZ-GÁTLÓK (PDE-5)		
Szildenafil* [#] 50 mg egyszeri adag	szildenafil AUC ↔ szildenafil C _{min} NA szildenafil C _{max} ↔ rilpivirin AUC ↔ rilpivirin C _{min} ↔ rilpivirin C _{max} ↔	Nincs szükség dózismódosításra.
Vardenafil Tadalafil	Nem vizsgálták.	Nincs szükség dózismódosításra.

* Az EDURANT és a gyógyszer közötti gyógyszerkölcsonhatást klinikai vizsgálatban értékelték. Minden más, feltüntetett gyógyszerkölcsonhatás csak előrejelzés.

Ebben a gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatban az együttesen alkalmazott gyógyszerre maximálisan kifejtett hatás értékelése érdekében az EDURANT-ot az ajánlott adagnál nagyobb adagban adták. Az adagolásra vonatkozó ajánlások az EDURANT napi egyszeri 25 mg-os, ajánlott adagjára vonatkoznak.

QT-megnyúlást okozó gyógyszerek

Korlázott mennyiségű információ áll rendelkezésre a rilpivirin és az EKG QTc-távolság megnyúlásával járó gyógyszerek közötti farmakodinámiai kölcsönhatások lehetőségéről. Egy egészséges önkénteseken végzett vizsgálatban a rilpivirin terápiás adagot meghaladó adagjainak (75 mg naponta egyszer, illetve 300 mg naponta egyszer) adása az elektrokardiogram QTc-távolságának megnyúlásával járt (lásd 5.1 pont). Az EDURANT-ot óvatosan kell alkalmazni, ha olyan gyógyszerekkel adják együtt, amelyekről tudott, hogy a *Torsade de pointes* kockázatával járnak.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél az EDURANT-tal nem végeztek megfelelő és jól kontrollált vagy farmakokinetikai vizsgálatokat. Az állatkísérletek során reprodukív toxicitást nem igazoltak (lásd 5.3 pont), és a placentán való átjutás korlátozott mértékű volt. Nem ismert, hogy terhes nők esetében az EDURANT átjut-e a placentán. A rilpivirin patkányokon és nyulakon nem volt teratogén.

Az EDURANT alkalmazása nem javallt terhesség alatt, kivéve, ha az egyértelműen szükséges.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a rilpivirin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az EDURANT kiválasztódik a patkány anyatejébe. Az EDURANT-kezelésben részesülő anyákat fel kell világosítani arról, hogy a

HIV-transzmisszió lehetősége, valamint a szoptatott csecsemőnél jelentkező mellékhatások lehetősége miatt ne szoptassanak.

Termékenység

Nincsenek humán adatok a rilpivirin termékenységre kifejtett hatására vonatkozóan. Állatkísérletek során nem találtak a termékenységre kifejtett klinikailag jelentős hatásokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az EDURANT nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Az EDURANT hatását a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre nem vizsgálták. Néhány, EDURANT-ot szedő betegnél fáradtságot, szédülést és aluszékonytságot jelentettek, amelyre figyelemmel kell lenni a beteg gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeinek megítélésakor.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A biztonságossági értékelés a fázis III, kontrollos, antiretrovirális terápia naív, HIV-1 fertőzött felnőtt betegek körében végzett TMC278-C209 (ECHO) és TMC278-C215 (THRIVE) vizsgálatokban résztvevő, 1368 beteg összesített adatán alapul, 686 beteg kapott EDURANT-ot (25 mg-ot naponta egyszer) (lásd 5.1 pont). Az expozíció időtartamának medián értéke az EDURANT illetve efavirenz vizsgálati karon 55,7 hét illetve 55,6 hét volt.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az EDURANT-tal kezelt felnőtt betegeknél észlelt klinikai gyógyszer mellékhatásokat a 2. táblázat foglalja össze. A kiválasztott, kezelésből eredő gyógyszer mellékhatásként értelmezett laboratóriumi eltéréseket a 2. táblázatot követő bekezdés tartalmazza. A gyógyszer mellékhatások szervrendszer és gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$) és nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat: Antiretrovirális kezelésben korábban nem részesült (terápia naív) HIV-1 fertőzött felnőtt betegek EDURANT-kezelése során jelentett gyógyszer mellékhatások (ECHO- és THRIVE-vizsgálatokból származó összesített adatok) N = 686		
Szervrendszer	Gyakorisági kategória	Gyógyszer mellékhatások (EDURANT + BR)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	gyakori	csökkent fehérvérsejtszám [#] csökkent haemoglobin [#] csökkent vérlemezkeszám [#]
Immunrendszeri betegségek és tünetek	nem gyakori	immunreaktívációs szindróma
Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek	nagyon gyakori	emelkedett összkoleszterinszint (éhom) [#] emelkedett LDL koleszterinszint (éhom) [#]
	gyakori	étvágycsökkenés emelkedett trigliceridszint (éhom) [#]
Pszichiátriai kórképek	gyakori	szokatlan álmok insomnia* depresszió* alvászavarok depressziós hangulat
Idegrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	fejfájás*
	gyakori	szédülés aluszékonyosság

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	nagyon gyakori	hányinger emelkedett hasnyálmirigy-eredetű amilázszint [#]
	gyakori	hasi fájdalom hányás emelkedett lipázszint [#] hasi dyscomfort-érzés szájszárazság
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	nagyon gyakori	emelkedett transzaminázszint [#]
	gyakori	emelkedett bilirubin [#]
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	gyakori	bőrkiütés*
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	gyakori	fáradtság

BR = háttérkezelés

N = betegszám

* Az ECHO és THRIVE fázis III kontrollos vizsgálatok során leggyakrabban jelentett gyógyszer mellékhatások ($\geq 2\%$), amelyek legalább közepes erősségűek voltak a depresszió (3,5%), álmatlanság (2,9%), fejfájás (2,6%) és bőrkiütés (2,2%).

Az ECHO- és THRIVE-vizsgálatok összesített adataiból az EDURANT-tal kezelt betegeknél jelentett kiválasztott, kezelésből eredő gyógyszer mellékhatásként értelmezett (3-as vagy 4-es súlyossági fokozatú) klinikai laboratóriumi eltérések voltak: emelkedett hasnyálmirigy-eredetű amilázszint (2,9%), emelkedett aszpartát-aminotranszferáz (2,0%), emelkedett alanin-aminotranszferáz (1,5%), csökkent fehérvérsejtszám (1,0%), emelkedett alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL) (éhom, 0,7%), emelkedett bilirubinszint (0,6%), emelkedett lipázszint (0,4%), emelkedett trigliceridszint (éhom, 0,3%), csökkent haemoglobinszint (0,1%), csökkent vérlemezkesszám (0,1%) és emelkedett összkoleszterinszint (éhom, 0,1%).

Felnőtt betegeknél a fázis IIB TMC278-C204 vizsgálat 192 hete alatt további gyógyszer mellékhatásokat nem azonosítottak.

Laboratóriumi eltérések

A kiindulási állapothoz képest a változás átlagos értéke: (éhom) összkoleszterinszint 2 mg/dl, (éhom) nagy sűrűségű lipoprotein (HDL) 4 mg/dl, (éhom) alacsony sűrűségű lipoprotein (LDL) -1 mg/dl, (éhom) triglicerid -7 mg/dl volt.

A szérumban kreatininszint emelkedése az ECHO- és THRIVE-vizsgálatokban az EDURANT-kezelés első négy hetében történt, és 48 héten át stabil maradt. A 48-hetes kezelést követően az átlagos változás 0,09 mg/dl (-0,20 mg/dl – 0,62 mg/dl tartományban) volt. A vizsgálatba belépő, enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő alanyoknál a szérumban kreatinin emelkedése azonos volt a normál vesefunkciójú alanyoknál megfigyeltekkel. Ezeket a változásokat nem tartják klinikailag jelentősnek, mivel nem tükrözi a glomeruláris filtrációs ráta változását valamint egyetlen alany sem szakította meg a kezelést a szérumban kreatinin emelkedése miatt. A kreatinin emelkedések hasonlóak voltak a háttér N(t)RTI-k mellett észlettel.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Lipodystrophia

HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia („combination antiretroviral therapy”, CART) a test zsírszövet eloszlásának megváltozásával (lipodystrophia) társult, beleértve a perifériás és faciólis bőralatti zsírvastagítást, a fokozott intraabdominális és visceralis zsírlerakódást, az emlő-hypertrophiát és a dorso-cervicalis zsírfelhalmozódást (bölénypúp) (lásd 4.4 pont).

Immunreaktivációs szindróma

Súlyos immunhiányos, HIV-fertőzött betegeknél a kombinált antiretrovirális terápia megkezdésekor tünetet nem okozó vagy reziduális opportunisták kórokozókkal szembeni gyulladásos reakció jelentkezhet (immunreaktivációs szindróma) (lásd 4.4 pont).

Gyermekpopuláció

Az EDURANT biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Egyéb különleges betegcsoportok

Hepatitis B- és/vagy hepatitis C-vírus okozta társfertőzésben szenvedő betegek

A hepatikus enzimek emelkedése magasabb volt az EDURANT-tal kezelt, hepatitis B- vagy C társfertőzésben szenvedő betegeknél, mint az EDURANT-tal kezelt, de társfertőzésben nem szenvedőknél. Ez a megfigyelés azonos volt az efavirenz terápiás karon. A rilpivirin farmakokinetikai expozíciója összevethető volt társfertőzött és társfertőzésben nem szenvedő betegeknél.

4.9 Túlادagolás

Az EDURANT túlادagolásának nincs specifikus antidotuma. Az EDURANT túlادagolással kapcsolatos humán tapasztalatok korlátozottak. Az EDURANT túlادagolás kezelése általános szupportív intézkedésekből áll, beleértve az életjelek monitorozását, az EKG- (QT-távolság) vizsgálatot és a beteg klinikai állapotának megfigyelését. Aktív szén alkalmazása segítheti a fel nem szívódott hatóanyag eltávolítását. Mivel a rilpivirin erősen kötődik a plazmafehérjékhez, a dialízis valószínűleg nem eredményezi a hatóanyag jelentős eltávolítását.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szisztémás vírusellenes szerek, NNRTI (nem nukleozid reverz transzkriptáz gátló), ATC kód: J05AG05.

Hatásmechanizmus

A rilpivirin, egy diarilpirimidin, ami a HIV-1 NNRTI-ja. A rilpivirin hatását a HIV-1 reverz transzkriptázát (RT) nem kompetitív antagonistá gátlásával fejt ki. A rilpivirin nem gátolja az emberi sejtek α , β és γ DNS-polimerázát.

In vitro antivirális aktivitás

A rilpivirin bizonyította a vad-típusú HIV-1 vírus laboratóriumi törzseivel szembeni hatásosságát egy akutan fertőzött T-sejt vonalon, a HIV-1/IIIB EC₅₀ átlagértéke 0,73 nM (0,27 ng/ml) volt. Habár a rilpivirin korlátozott *in vitro* aktivitást mutatott a HIV-2 vírussal szemben, az EC₅₀-érték a 2510 és 10 830 nM (920 és 3970 ng/ml) közötti tartománya mellett, a HIV-2 fertőzés kezelése klinikai adatok hiányában EDURANT-tal nem ajánlott.

A rilpivirin a HIV-1 M csoport (A, B, C, D, F, G, H alcsoportok) széles alcsoportjaival szemben is antivirális aktivitást mutatott, az elsődleges izolátumok EC₅₀ tartománya 0,07-től 1,01 nM-ig (0,03-0,37 ng/ml) terjedt, és az O csoportban az elsődleges izolátumok EC₅₀ tartománya 2,88 és 8,45 nM közötti volt (1,06-3,10 ng/ml).

Rezisztencia

Sejtkultúra

Sejtkultúrán különböző eredetű és alcsoportú HIV-1 vad típusból, valamint NNRTI rezisztens HIV-1 alcsoportokból kiindulva rilpivirin-rezisztens törzseket szelektáltak. A leggyakrabban észlelt rezisztenciával járó mutációk az L100I, K101E, V108I, E138K, V179F, Y181C, H221Y, F227C és M230I voltak.

A rilpivirin biológiai hatékonyságának a mértékét (biological cut-off: BCO) az EC₅₀ érték 3,7-es hatékonysági szorzónál (the fold change, FC) határozták meg, a klinikum során széles körből vett vad-típusú HIV-1 törzsek érzékenységének az értékelése alapján.

Terápia-naív alanyok

A fázis III vizsgálatok összesített rezisztencia elemzésében, az EDURANT-karon 62 (az összesen 72-ből) virológiai sikertelenség esetében volt rezisztencia adat a vizsgálat megkezdésekor és a sikertelenség kialakulásakor. Ezeknél az alanyoknál az NNRTI rezisztenciával társuló leggyakoribb,

rezisztenciával járó mutációk a következők voltak: V90I, K101E, E138K, E138Q, Y181C, V189I és H221Y. Azonban a vizsgálatokban a V90I és V189I mutációk megléte a vizsgálat megkezdésekor nem befolyásolta a választ.

A terápia naív alanyoknál az összes rendelkezésre álló *in vitro* és *in vivo* adat figyelembevételével, a következő rezisztenciával járó mutációk – amennyiben a vizsgálat megkezdésekor fennállnak - befolyásolhatják a rilpivirin aktivitását: K101E, K101P, E138A, E138G, E138K, E138R, E138Q, V179L, Y181C, Y181I, Y181V, H221Y, F227C, M230I és M230L. Csak ezeknek, a rilpivirin rezisztenciával járó mutációknak kell befolyásolniuk az EDURANT használatát a terápia naív populációban. Ezek a rezisztenciával járó mutációk, kizárólag terápia naív alanyok *in vivo* adataiból származnak, és ezért ezeket nem lehet rilpivirin aktivitás előrejelzésére használni olyan betegeknél, akiknél egy antiretrovirális szert tartalmazó kezelés virológiai sikertelenséget eredményezett.

Mint más antiretrovirális gyógyszerek esetén, a rezisztencia vizsgálatnak kell irányítania az EDURANT használatát.

Keresztrezisztencia

Lokalizáció irányította NNRTI mutáns vírus

Egy, 67 HIV-1 rekombináns laboratórius panelben egy, az RT pozícióban rezisztenciával járó mutáció társult NNRTI rezisztenciával, beleértve a leggyakrabban talált K103N-t és Y181C-t, a rilpivirin ezen törzsek közül 64-gyel (96%) szemben mutatott antivirális aktivitást. A rilpivirin érzékenység vesztéséhez társuló egyszeres rezisztenciához társuló mutációk a K101P, Y181I és Y181V voltak.

Rekombináns klinikai izolátumok

A rilpivirin megőrizte a hatásosságát ($FC \leq BCO$) 4786 HIV-1, efavirenzre és/vagy nevirapinre rezisztens, rekombináns klinikai izolátum 62%-ával szemben.

Terápia naív HIV-1 fertőzött betegek

A fázis III ECHO- és THRIVE-vizsgálatok összesített elemzésében a 62, EDURANT-ra virológiai sikertelenséggel válaszoló, fenotípusos rezisztencia adatokkal rendelkező alanyból 31 veszítette el a rilpivirin érzékenységét. Ezek közül 28 volt rezisztens etravirinre, 27 efavirenzre és 14 nevirapinre.

Az elektrokardiogramra kifejtett hatás

Az EDURANT ajánlott, naponta egyszeri 25 mg-os adagjának QTcF-intervallumra kifejtett hatását, randomizált, placebo- és aktív-kontrollos (naponta egyszer 400 mg moxifloxacin), kereszttezett elrendezésű vizsgálatban értékelték, 60 egészséges felnőttél, dinamikus egyensúlyi állapotban, 24 óra alatt végzett 13 méréssel. Az EDURANT ajánlott 25 mg-os napi egyszeri adagjának nincs klinikailag jelentős hatása a QTc-re.

Az EDURANT terápiás adagját meghaladó, napi egyszeri 75 mg-os és 300 mg-os adagjának egészséges felnőtteken való vizsgálatakor a QTcF távolságban mért, placebohoz viszonyított maximális átlagos időkülönbség (95%-os konfidencia felső határ), a kiindulási érték korrekciója után 10,7 (15,3) ms illetve 23,3 (28,4) ms volt. Az EDURANT dinamikus egyensúlyi állapotban, napi egyszeri 75 mg-os és 300 mg-os dózisban történő adagolása az átlagos C_{max} sorrendben megközelítőleg 2,6-szeres illetve 6,7-szeres emelkedését eredményezte, ami magasabb, mint az EDURANT ajánlott, napi egyszeri 25 mg-os adagjánál dinamikus egyensúlyi állapot mellett megfigyelt C_{max} .

Klinikai tapasztalat

Terápia naív HIV-1 fertőzött betegek

Az EDURANT hatásosságának a bizonyítéka két randomizált, kettős-vak, aktív-kontrollos fázis III vizsgálat, a TMC278-C209 (ECHO) és a TMC278-C215 (THRIVE) 48 hetes adatainak az értékelésén alapul. A háttérkezelés (background regimen: BR) kivételével a két vizsgálat tervezete azonos volt. A virológiai válaszarányt [az igazoltan nem kimutatható vírusterhelést (< 50 HIV-1 RNS kópia/ml)] a 48. héten értékelték, összehasonlítva az EDURANT-ot naponta egyszer 25 mg-os adagban és BR-t kapó betegeket és az efavirenzre naponta egyszer 600 mg és BR-t kapó betegeket. Az EDURANT

hasonló hatásosságot mutatott minden vizsgálatban, igazolva az efavirenzzel szembeni non-inferioritást.

Olyan retrovírusellenes terápia naív, HIV-1 fertőzött betegeket vontak be, akiknek a plazma HIV-1 RNS száma ≥ 5000 kópia/ml volt, és akiket szűrték N(t)RTI érzékenységre és az NNRTI specifikus rezisztenciához társuló mutációk hiányára. Az ECHO-vizsgálatban a BR-t az N(t)RTI-khez, tenofovir-dizoproxil-fumarát + emtricitabin rögzítették. A THRIVE-vizsgálatban a BR két, a vizsgáló által választott N(t)RTI-ből állt: tenofovir-dizoproxil-fumarát + emtricitabin vagy zidovudin + lamivudin vagy abakavir + lamivudin. Az ECHO-vizsgálatban a randomizációt a szűrési vírusterhelés szerint stratifikálták. A THRIVE-vizsgálatban a randomizációt a szűrési vírusterhelés és az N(t)RTI BR szerint stratifikálták.

Ebbe az elemzésbe 690 beteget vontak be az ECHO- és 678 beteget a THRIVE-vizsgálatból, akik befejezték a 48 hetes kezelést vagy korábban abbahagyták azt.

Az ECHO és THRIVE összesített értékelésében a demográfiai és kiindulási jellemzők kiegyenlítettek voltak az EDURANT és az efavirenz-karok között. A 3. táblázat a betegek kiválasztott demográfiai és kiindulási jellemzőit mutatja az EDURANT és az efavirenz-karokon.

3. táblázat: Antiretrovirális terápia naív HIV-1 fertőzött felnőtt alanyok demográfiai és vizsgálatok megkezdéskor fennálló betegség jellemzői az ECHO- és THRIVE-vizsgálatokban (összesített analízis)		
	ECHO- és THRIVE-vizsgálatok összesített adatai	
	EDURANT + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682
A vizsgálatok megkezdésekor fennálló betegség jellemzők		
Medián kiindulási plazma HIV-1 RNS (tartomány), log ₁₀ kópia/ml	5,0 (2-7)	5,0 (3-7)
Medián kiindulási CD4+-sejtszám (tartomány), x 10 ⁶ sejt/l	249 (1-888)	260 (1-1137)
Hepatitis B/C vírus okozta társfertőzésben szenvedő egyének százalékos megoszlása	7,3%	9,5%
Az alábbi háttérkezelésben már részesült betegek százalékos megoszlása:		
tenofovir-dizoproxil-fumarát + emtricitabin	80,2%	80,1%
zidovudin + lamivudin	14,7%	15,1%
abakavir + lamivudin	5,1%	4,8%

BR = háttérkezelés

Az alábbi 4. táblázat mutatja a 48. heti hatásossági eredményeket, az EDURANT-tal és az efavirenzzel kezelt betegek esetében, az ECHO- és THRIVE-vizsgálatok összesített adataiból.

4. táblázat: Randomizált kezelés virológiai kimenetele az ECHO- és THRIVE-vizsgálatokban (összesített analízis a 48. héten; ITT-TLOVR*)			
	EDURANT + BR N = 686	Efavirenz + BR N = 682	Megfigyelt különbség (95%-os CI) ±
Kimenetel a 48. héten			
Válasz (< 50 HIV-1 RNS kópia/ml) ^{§#}	84,3%	82,3%	2,0 (-2,0; 6,0)
Nem válaszoló			
Virologiai sikertelenség†	9,0%	4,8%	NM
Halál	0,1%	0,4%	NM
Mellékhatás miatt abbahagyott kezelés	2,0%	6,7%	NM
Nem mellékhatás miatt abbahagyott kezelés¶	4,5%	5,7%	NM
Válasz alcsoportok szerint			
NRTI háttérkezelés szerint			
Tenofovir/emtricitabin	83,5% (459/550)	82,4% (450/546)	1,0 (-3,4; 5,5)
Zidovudin/lamivudin	87,1% (88/101)	80,6% (83/103)	6,5 (-3,6; 16,7)
Abakavir/lamivudin	88,6% (31/35)	84,8% (28/33)	3,7 (-12,7; 20,1)

Vírusterhelés (kópia/ml) a kiindulási állapot szerint			
≤ 100 000	90,2% (332/368)	83,6% (276/330)	6,6 (1,6; 11,5)
> 100 000	77,4% (246/318)	81,0% (285/352)	-3,6 (-9,8; 2,5)
CD4-szám (sejt/μl) a kiindulási állapot szerint			
< 50	58,8% (20/34)	80,6% (29/36)	-21,7 (-43,0, -0,5)
≥ 50-200	80,4% (156/194)	81,7% (143/175)	-1,3 (-9,3; 6,7)
≥ 200-350	86,9% (272/313)	82,4% (253/307)	4,5 (-1,2; 10,2)
≥ 350	90,3% (130/144)	82,9% (136/164)	7,4 (-0,3; 15,0)

N = alanyok száma kezelési csoportonként; NM = nem meghatározott.

* Az intent-to-treat csoportban a virológiai válasz elvesztéséig eltelt idő.

± Normál approximáció alapulva.

§ Azok az alanyok, akik virológiai választ értek el (két egymást követő vírusterhelési mérés < 50 kópia/ml) és a 48 héten át fennmaradt.

A becült válaszarány különbsége (95%-os CI): 1,6% (-2,2%; 5,3%); p-érték < 0,0001 (non-inferiority 12%-os határnál) logisztikai regressziós modell szerint, beleértve a csoportosítási tényezőket és a vizsgálatot.

† Beleértve a „rebounder-eket” (igazolt vírusterhelés ≥ 50 kópia/ml válaszadás után) vagy azokat, akik sosem reagáltak a kezelésre (az igazolt vírusterhelés nem volt < 50 vírus/ml, akár a folytatólagos, akár a hatásosság hiánya vagy elvesztése miatt abbahagyott kezelés mellett.)

‡ pl. követésből eltűnt, nem együttműködő, visszavonta a beleegyezést

A vizsgálat megkezdésétől az átlagos CD4+-szám-változás +192 x 10⁶ sejt/l az EDURANT-karon és +176 x 10⁶ sejt/l az efavirenz-karon az ECHO- és THRIVE-vizsgálatok összesített elemzésében [a becült kezelési különbség (95%-os CI): 17,9 (2,1; 33,6)].

Az ECHO- és THRIVE-vizsgálatok összesített elemzésében a vizsgálat megkezdésekor ≤ 100 000 HIV-1 RNS kópia/ml vírusterhelésű betegek 3,8%-ánál (14/368) az EDURANT kezelési karon, 3,3%-ánál (11/330) az efavirenz kezelési karon volt virológiai sikertelenség. A vizsgálat megkezdésekor > 100 000 HIV-1 RNS kópia/ml vírusterhelésű betegek 15,1%-ánál (48/318) az EDURANT kezelési karon, 6,3%-ánál (22/352) az efavirenz kezelési karon alakult ki virológiai sikertelenség.

A vizsgálati tervben meghatározott virológiai sikertelenséget mutató betegek rezisztencia eredményeit és a hozzájuk kapcsolódó genotípusokat (vizsgálat megkezdése és sikertelenség) mutatja az 5. táblázat.

5. táblázat: Rezisztencia eredmények az alkalmazott háttér NRTI szerint (az ECHO- és THRIVE-vizsgálatok összesített adatai)				
	tenofovir/ emtricitabin	zidovudin/ lamivudin	abakavir/ lamivudin	Összes*
EDURANT-kezelt				
Emtricitabin/lamivudin rezisztencia [#] % (n/N)	6,2 (34/550)	3,0 (3/101)	2,9 (1/35)	5,5 (38/686)
Rilpivirin rezisztencia % (n/N)	6,0 (33/550)	3,0 (3/101)	2,9 (1/35)	5,4 (37/686)
Efavirenz-kezelt				
Emtricitabin/lamivudin rezisztencia % (n/N)	0,7 (4/546)	1,9 (2/103)	3,0 (1/33)	1,0 (7/682)
Efavirenz rezisztencia % (n/N)	1,8 (10/546)	2,9 (3/103)	3,0 (1/33)	2,1 (14/682)

* A virológiai sikertelen betegek száma és a kapcsolódó genotípusok (vizsgálat megkezdése és sikertelenség) voltak: 54, 7, és 1 az EDURANT és 20, 6, és 2 az efavirenz, a tenofovir/emtricitabin, a zidovudin/lamivudin, és az abakavir/lamivudin kezelésekkor.

A rezisztenciát a sikertelenségkor kialakuló bármely rezisztenciához kapcsolódó mutációként határozták meg.

Azoknál a betegeknél, akiknél az EDURANT-kezelés sikertelen volt és akiknél EDURANT rezisztencia alakult ki, általában keresztrezisztenciát találtak egyéb, engedélyezett NNRTI-kre (etravirin, efavirenz, nevirapin).

A TMC278-C204 vizsgálat randomizált, aktív-kontrollos, fázis IIb vizsgálat, amelyben retrovírus ellenes kezelésben még nem részesült, HIV-1 fertőzött felnőtt betegek vettek részt, két részből állt: egy legfeljebb 96 hétig tartó kezdeti, részlegesen vak, dóziskereső szakaszból [(EDURANT) dózis-vak], amit egy hosszútávú nyílt szakasz követett. Amikor a fázis III vizsgálatokban alkalmazott

dózis kiválasztásra került, a vizsgálat nyílt szakaszában az eredetileg a három EDURANT dózis egyikére randomizált betegek mindegyikét egy BR-kezelés mellett naponta egyszer 25 mg-os EDURANT-tal kezelték. A kontroll karon a betegek egy BR mellé naponta egyszer 600 mg efavirenz és BR-t kaptak a vizsgálat mindkét részében. A BR két, a vizsgáló választotta N(t)RTI-ből állt: zidovudin + lamivudin vagy tenofovir-dizoproxil-fumarát + emtricitabin.

A TMC278-C204 vizsgálatba 368 HIV-1 fertőzött, terápia naív felnőtt beteget vontak be, akiknek a plazma HIV-1 RNS értéke ≥ 5000 kópia/ml volt, korábban ≤ 2 hétig N(t)RTI vagy proteáz inhibitor kezelést kaptak, korábban nem kaptak NNRTI-t, és szűrték őket N(t)RTI-vel szembeni érzékenységre és specifikus NNRTI rezisztenciához társuló mutációk hiányára.

A 96. héten a HIV-1 RNS < 50 kópia/ml betegek aránya összevetve az EDURANT 25 mg-ot kapókat ($N = 93$), illetve az efavirenzt ($N = 89$) kapókkal 76%, illetve 71% volt. A kiindulási értékhez viszonyított átlagos CD4+-szám-emelkedés 146×10^6 sejt/l volt a 25 mg-os EDURANT-ot kapó betegeknél, és 160×10^6 sejt/l volt az efavirenzt kapó betegeknél.

A 96. héten a kezelésre választ adó betegek 80%-ánál kimutathatatlan maradt a vírusterhelés (< 50 HIV-1 RNS kópia/ml) a 192. héten. Nem volt azonosított biztonságossági aggály a 192. héten végzett értékeléskor.

Gyermekpopuláció

Az Európai Gyógyszerügynökség halasztást engedélyez az EDURANT vizsgálati eredményei benyújtási kötelezettségének tekintetében a gyermekpopuláció egy vagy több alcsoportjánál a humán immundeficiencia vírus 1 (HIV-1) HIV-fertőzött korábban antiretrovirális (ARV) kezelésben nem részesült gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A rilpivirin farmakokinetikai tulajdonságait egészséges felnőtt alanyokon és felnőtt, antiretrovirális kezelésben még nem részesült HIV-1 fertőzött betegeknél értékelték. A rilpivirin-expozíció általában kisebb volt a HIV-1 fertőzött betegeknél, mint az egészséges alanyok esetében.

Felszívódás

Szájon át történő bevételt követően a rilpivirin a maximális plazmakoncentrációját általában 4-5 órán belül érte el. Az EDURANT abszolút biohasznosulása nem ismert.

Étkezés hatása a felszívódásra

A rilpivirin expozíciója körülbelül 40%-kal alacsonyabb volt, ha éhgyomorra vették be, összehasonlítva a normál kalóriatartalmú (533 kcal) étkezéssel vagy a magas zsír- és kalóriatartalmú (928 kcal) étellel történő bevétellel. Ha az EDURANT-ot csak folyékony fehérjedús tápszerrel együtt vették be, az expozíció 50%-kal volt alacsonyabb, mint étellel történő bevételkor. Az EDURANT-ot az optimális felszívódás érdekében **étkezés közben kell bevenni**. Az EDURANT bevétele éhgyomorra vagy csak folyékony tápszerrel a rilpivirin csökkent plazmakoncentrációját eredményezheti, ami potenciálisan csökkentheti az EDURANT terápiás hatását (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

A rilpivirin *in vitro* körülbelül 99,7%-ban kötődik a plazmafehérjékhez, elsősorban az albuminhoz. A rilpivirin plazmán kívüli egyéb terekbe (pl cerebrospinális folyadék, ivarszervi szekréciók) történő eloszlását emberen nem vizsgálták.

Biotranszformáció

In vitro kísérletek azt jelzik, hogy a rilpivirin elsősorban citokróm CYP450 (CYP)3A rendszer által mediált oxidatív metabolizáción megy keresztül.

Kiválasztás

A rilpivirin terminális eliminációs felezési ideje kb. 45 óra. ^{14}C -rilpivirin egyszeri orális alkalmazását követően a radioaktivitás 85%-ban illetve 6,1%-ban volt visszanyerhető a székletből, illetve a

vizeletből. A székletben a változatlan rilpivirin átlagban az alkalmazott adag 25%-át tette ki. Változatlan rilpivirin a vizeletben csak nyomokban (az adag kevesebb mint 1%-a) volt kimutatható.

Speciális betegcsoportokra vonatkozó további információ

Gyermekpopuláció

A rilpivirin farmakokinetikáját gyermekeken jelenleg vizsgálják. Az eddig rendelkezésre álló adatok nem elegendők gyermekeknek szóló adagolásra vonatkozó ajánláshoz (lásd 4.2 pont).

Idősek

HIV-fertőzött betegek populációs farmakokinetikai analízise kimutatta, hogy a rilpivirin farmakokinetikája nem különbözik az értékelt korcsoportban (18-78 éves), amelyben csak 2 beteg volt 65 éves vagy idősebb. Az EDURANT adagolásának módosítására nincs szükség idős betegeknél. Az EDURANT-ot ebben a betegcsoportban óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.2 pont).

Nem

Nem figyeltek meg a rilpivirin farmakokinetikájában klinikailag jelentős különbséget férfiak és nők között.

Rassz

A rilpivirin HIV-fertőzött betegek körében végzett populációs farmakokinetikai analízise azt mutatta, hogy nincs a rassznak a rilpivirin-expozícióra klinikailag releváns hatása.

Májkárosodás

A rilpivirin elsődlegesen a májban metabolizálódik és választódik ki. Egy vizsgálatban 8, enyhe fokú májkárosodásban szenvedő (Child-Pugh A stádium) beteget hasonlítottak össze 8 illesztett kontrollal, valamint 8 közepes fokú májkárosodásban szenvedő beteget (Child-Pugh B stádium) 8 illesztett kontrollal, a rilpivirin többszöri adagolású expozíciója az enyhe fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél 47%-kal és a közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegeknél 5%-kal volt magasabb. Azonban nem lehet kizárni a farmakológiailag aktív, nem kötött rilpivirin-expozíció jelentős emelkedését közepes fokú májkárosodásban.

Dózismódosítás nem javasolt, de óvatosság ajánlott a közepes fokú májkárosodásban szenvedő betegek esetében. Az EDURANT-ot nem vizsgálták súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium) szenvedő betegeknél. Ezért az EDURANT súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél nem ajánlott (lásd 4.2 pont).

Hepatitis B és/vagy hepatitis C vírus okozta társfertőzés

Populációs farmakokinetikai analízis azt mutatta, hogy a hepatitis B és/vagy hepatitis C vírus okozta társfertőzésnek nincs klinikailag releváns hatása a rilpivirin-expozícióra.

Vesekárosodás

A rilpivirin farmakokinetikáját nem vizsgálták veseelégtelenségben szenvedő betegeknél. A rilpivirin renális kiválasztása elhanyagolható. Nincs szükség adagmódosításra enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél az EDURANT-ot óvatosan kell alkalmazni, mivel a rendellenes veseműködés következtében másodlagosan kialakuló, a gyógyszer felszívódásának, eloszlásának és/vagy metabolizmusának megváltozása miatt a plazmakoncentrációk emelkedhetnek. Súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél az EDURANT kombinációja erős CYP3A-gátlóval csak akkor alkalmazható, ha az előny meghaladja a kockázatot. A rilpivirin nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez, ezért nem valószínű, hogy hemodialízissel vagy peritoneális dialízissel jelentős mértékben eltávolítható (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Toxicitás ismételt adagoláskor

Májenzim indukcióval társuló hepatotoxicitást figyeltek meg rágcsálókban. Kutyaiban cholestasis-szerű hatásokat figyeltek meg.

Reprodukciót befolyásoló toxicitási vizsgálatok

Állatokon végzett vizsgálatok nem bizonyítottak releváns embrionális vagy foetális toxicitást vagy a reprodukív működésre ható hatást. A rilpivirin nem volt teratogén patkányokon és nyulakon. Az embrio-foetális-expozíció megfigyelhető **káros hatással** nem rendelkező szintje (No Observed Adverse Effects Levels [NOAELs]) patkányokon és nyulakon 15-ször, illetve 70-szer magasabb volt, mint az emberi alkalmazásra ajánlott napi egyszeri 25 mg-os adag expozíciója.

Karcinogenezis és mutagenitás

A rilpivirin karcinogén potenciálját gyomorszondán át adagolva egereken és patkányokon 104 héten át vizsgálták. A karcinogénitási vizsgálatokban tesztelt legalacsonyabb adagoknál a rilpivirin szisztémás expozíció (az AUC értéken alapuló) 21-szeres (egerek) és 3-szoros (patkányok) volt az emberi alkalmazásra ajánlott adaghoz képest (25 mg naponta egyszer). Patkányokon nem jelentkezett gyógyszerrel kapcsolatba hozható daganat. A rilpivirin nőstény és hím egereknél egyaránt pozitív volt a hepatocelluláris daganatok tekintetében. Az egereken megfigyelt hepatocelluláris elváltozás rágsálóspecifikus lehet.

A rilpivirinnel *in vitro* végzett Ames reverz mutációs assay és az *in vitro* klasztogenitási egér limfóma assay is negatívnak bizonyult a metabolikus aktivációs rendszer jelenléte és hiánya esetében. Az egereken, *in vivo* végzett mikronukleusz vizsgálatban a rilpivirin nem váltott ki kromoszóma-károsodást.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Laktóz-monohidrát

Kroszkarmellóz-nátrium

Povidon K30

Poliszorbát 20

Szilikátos mikrokristályos cellulóz

Magnézium-sztearát

Filmbevonat

Laktóz-monohidrát

Hipromellóz 2910 6 mPa.s

Titán-dioxid (E171)

Makrogol 3000

Triacetin

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

A fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Polipropilén (PP), gyermekbiztonsági zárókupakkal ellátott nagysűrűségű polietilén (HDPE) 75 ml-es műanyag tartály indukciós zárófoliával. Minden karton egy 30 tablettát tartalmazó tartályt tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/0/00/000/000

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Janssen-Cilag S.p.A.
Via C. Janssen
IT-04010 Borgo San Michele
Latina
Olaszország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

Farmakovigilanciái rendszer

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.1 moduljában leírt farmakovigilanciái rendszer a gyógyszer forgalomba helyezése előtt és mindaddig hozzáférhető és érvényes legyen, amíg a gyógyszer forgalomban van.

Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a farmakovigilancia tervben részletezett farmakovigilanciái tevékenységeket a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt kockázatkezelési tervben, illetve az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) által jóváhagyott frissített verzióiban foglaltaknak megfelelően elvégzi.

A CHMP-nek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerekre vonatkozó kockázatkezelési rendszerről szóló irányelve szerint a soronkövetkező PSUR (időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés) benyújtásával egyidőben a frissített kockázatkezelési terv is benyújtandó.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben is:

- Olyan új információ esetén, amely hatással lehet az érvényben lévő biztonságossági előírásra, farmakovigilancia tervre vagy kockázat-minimalizálási tevékenységekre.
 - Ha a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló újabb, meghatározó eredmények születnek, ezeket 60 napon belül be kell nyújtaniuk.
 - Ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza.
- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY HASZNÁLATÁRA VONATKOZÓAN**

Nem értelmezhető.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

EDURANT 25 mg filmtabletta
rilpivirin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg rilpivirinnek megfelelő rilpivirin-hidroklorid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/0/00/000/000

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

edurant 25 mg

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

EDURANT 25 mg filmtabletta
rilpivirin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg rilpivirinnek megfelelő rilpivirin-hidroklorid filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz. További információért lásd a betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazás

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/0/00/000/000

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

EDURANT 25 mg filmtabletta rilpivirin

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az EDURANT és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az EDURANT szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az EDURANT-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az EDURANT-ot tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ EDURANT ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Az EDURANT az emberi immunhiányt előidéző vírus (HIV) által okozott fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer. A HIV-ellenes gyógyszerek egyik csoportjához tartozik, amit nem nukleozid reverz transzkriptáz gátlóknak (angol rövidítése NNRTI) hívnak. Az EDURANT az Ön szervezetében lévő HIV mennyiségének csökkentésével hat.

Ez a gyógyszer nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést. Az EDURANT szedése alatt a HIV-fertőzéshez társult fertőzések vagy más betegségek is jelentkezhetnek. Ön át is adhatja a vírust másoknak, ezért fontos óvintézkedéseket tennie annak érdekében, hogy elkerülje más emberek megfertőzését.

Az EDURANT-ot más HIV-ellenes gyógyszerekkel együtt alkalmazzák olyan HIV-fertőzött, 18 év feletti felnőttek kezelésére, akiket korábban még sohasem kezeltek HIV-ellenes gyógyszerekkel.

Orvosa meg fogja beszélni Önnel, hogy melyik gyógyszerkombináció a legalkalmasabb az Ön számára.

2. TUDNIVALÓK AZ EDURANT SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje az EDURANT-ot, ha allergiás (túlérzékeny) a rilpivirinre vagy az EDURANT egyéb összetevőjére. Ezek az egyéb összetevők a 6. pontban vannak felsorolva.

Ne szedje az EDURANT-ot együtt a következő gyógyszerekkel egyikével sem, mivel azok befolyásolhatják az EDURANT hatását vagy a másik gyógyszer működését:

- karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbitál, fenitoin (gyógyszerek az epilepszia kezelésére és a görcsök megelőzésére),
- rifabutin, rifampicin, rifapentin (gyógyszerek bizonyos bakteriális fertőzések, pl. tuberkulózis kezelésére),
- omeprazol, ezomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, (protonpumpa gátlóknak nevezett gyógyszerek a gyomorfekély, gyomorégés vagy a reflux betegség megelőzésére és kezelésére),
- dexametazon (egyfajta kortikoszteroid, melyet különféle betegségekben használnak, mint pl. gyulladáscsökkentés és allergiás reakciók; szájon át bevéve vagy injekciós formában adva, kivétel az egyszeri adagban alkalmazott kezelés),

- lyukaslevelű orbáncfű-tartalmú készítmények (*Hypericum perforatum*) (depresszió kezelésére használt gyógynövénykészítmény).

Ha a fentiek közül bármelyiket szedi, érdeklődjön orvosától más lehetőség iránt.

Az EDURANT fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Az EDURANT nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést. Egy olyan kezelés részét képezi, amely csökkenti a vírus mennyiségét a vérben. A HIV-fertőzés szexuális érintkezés vagy vér útján történő átadásának a kockázata akkor is fennáll, ha szedi az EDURANT-ot. Megfelelő óvintézkedéseket kell tennie (pl. gumióvszer használata), hogy megakadályozza a betegség szexuális érintkezés vagy vér útján történő átadását.

Az EDURANT-ot szedő embereknél továbbra is kialakulhatnak fertőzések vagy a HIV-fertőzéssel összefüggő más betegségek. Ezért rendszeres kapcsolatban kell maradnia orvosával.

Az EDURANT-ot gyermekek vagy serdülők nem használhatják, mert 18 éves kor alatti betegeknél még nem vizsgálták kielégítően a gyógyszert.

Az EDURANT-ot csak csekély számú 65 éves vagy ennél idősebb betegnél alkalmazták. Ha Ön ebbe a korcsoportba tartozik, beszélje meg orvosával, hogy szedheti-e az EDURANT-ot.

Tájékoztassa orvosát a következő problémáiról

Ellenőrizze a következő pontokat, és tájékoztassa orvosát, ha közülük bármelyik vonatkozik Önre.

- Tájékoztassa orvosát, ha korábban volt vagy jelenleg is van **májbetegsége**, beleértve a hepatitisz-B-t és/vagy -C-t, és/vagy **vesebetegsége** van. Előfordulhat, hogy orvosa megvizsgálja, mennyire súlyos az Ön máj- vagy vesebetegsége, mielőtt eldöntené, hogy szedheti-e az EDURANT-ot.
- Forduljon orvosához, ha **testalkat-változást vagy zsírpárna átrendeződést** észlel. A test zsírrétegeinek felhalmozódása, csökkenése vagy átrendeződése előfordulhat, ha az EDURANT-ot szedi.
- Amennyiben bármilyen, **fertőzésre utaló tünetet** észlel, azonnal értesítse orvosát. Egyes, előrehaladott HIV-fertőzésben szenvedő betegeknél, akiknek kórtörténetében opportunista fertőzés szerepel, röviddel a HIV-ellenes kezelés megkezdése után a korábbi fertőzésre jellemző gyulladáshoz vezető jelek és tünetek léphetnek fel. Ezek a tünetek feltehetően azért alakulnak ki, mert az immunrendszer válaszkészsége javul, és így képes felvenni a harcot a szervezetben esetleg tünetmentesen lappangó fertőzésekkel szemben.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Az EDURANT-ot más HIV-ellenes gyógyszerekkel kell együtt szednie. Orvosa meg fogja mondani, melyik HIV-ellenes gyógyszerek kombinálhatók az EDURANT-tal és Önnel együtt fogja eldönteni, hogy melyik kombináció a legalkalmasabb az Ön számára. Orvosa utasításait pontosan tartsa be.

Néhány gyógyszer befolyásolhatja az EDURANT szintjét a vérben, ha egyidőben veszi be azokat az EDURANT-tal.

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is (pl. gyógynövénykészítmények).

Az EDURANT-ot nem ajánlott kombinálni más nem nukleozid reverz transzkriptáz gátlókkal (NNRTI-k) mint delavirdin, efavirenz, etravirin és nevirapin.

Az EDURANT vagy más gyógyszerek hatása módosulhat, ha az EDURANT-ot a következő gyógyszerek bármelyikével együtt szedi. Tájékoztassa orvosát, ha Ön szed:

- klaritromicint, eritromicint, troleandomicint (antibiotikumok),
- cimetidint, famotidint, nizatidint, ranitidint (H₂-receptor antagonisták, melyeket a gyomor- vagy nyombélfekély kezelésére, vagy a túlzott gyomorsavtermelés okozta gyomorrégés enyhítésére alkalmaznak). Ha ezeket a gyógyszereket szedi, kérjük, olvassa el figyelmesen, hogyan kell

szedni ezeket. Lásd 3. pont „Útmutatások felnőtteknek (18 év felett) a helyes használatra vonatkozóan”.

- savlekötő gyógyszerek (a túlzott gyomorsavtermeléssel összefüggő betegségek kezelésére használják, pl. alumínium / magnézium-hidroxid, kalcium-karbonát). Ha ezeket a gyógyszereket szedi, kérjük, olvassa el figyelmesen, hogyan kell szedni ezeket. Lásd 3. pont „Útmutatások felnőtteknek (18 év felett) a helyes használatra vonatkozóan”.
- metadon (kábitószer megvonás és függőség kezelésére használt),
- digoxin (szívritmus szabályozó),
- dabigatran (véralvadást gátló),
- metformin (cukorbetegség kezelésére).

Az EDURANT egyidejű bevétele bizonyos ételekkel vagy italokkal

Az EDURANT-ot **étkezés közben kell bevenni**. Az étkezés azért fontos, hogy a hatóanyag elérje a megfelelő szintet az Ön szervezetében. Folyékony tápszer (pl. fehérjedús) önmagában nem helyettesíti az étkezést. Lásd 3. pont „Hogyan kell szedni az EDURANT-ot”.

Terhesség és szoptatás

Azonnal tájékoztassa orvosát, ha terhes. Terhes anyáknak nem szabad az EDURANT-ot szedniük, kivéve, ha az orvos kifejezetten javasolja.

HIV-fertőzött anyáknak tilos szoptatniuk, mert fennáll a lehetősége, hogy az anyatej útján HIV-vírussal megfertőzik a csecsemőt.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Néhány beteg az EDURANT-kezelés alatt fáradtságot, szédülést vagy álmoságot tapasztalhat. Ne vezessen gépjárművet vagy ne kezeljen gépet, ha fáradtnak érzi magát, szédül vagy álmos az EDURANT szedése alatt.

Fontos információk az EDURANT egyes összetevőiről

Az EDURANT tejcukrot (laktózt) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. HOGYAN KELL SZEDNI AZ EDURANT-OT?

Az EDURANT-ot mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg orvosát.

Útmutatások felnőtteknek (18 év felett) a helyes használatra vonatkozóan

Az EDURANT ajánlott adagja naponta egyszer egy tableta.

Az EDURANT-ot **étkezés közben kell bevenni**. Az étkezés azért fontos, hogy a hatóanyag elérje a megfelelő szintet az Ön szervezetében. Folyékony tápszer (pl. fehérjedús) önmagában nem helyettesíti az étkezést.

Két helyzet van, amely különleges odafigyelést igényel:

1. **Ha Ön savlekötőt szed** (gyógyszer a túlzott gyomorsavtermeléssel összefüggő betegségek kezelésére, pl. alumínium / magnézium-hidroxid, kalcium-karbonát). A savlekötőt legalább 2 órával előbb vagy legalább 4 órával később vegye be, mint az EDURANT-ot (lásd 2. pont „A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek”).
2. **Ha Ön H₂-receptor antagonistát szed** (gyógyszerek, melyeket a gyomor- vagy nyombélfekély kezelésére vagy a túlzott gyomorsavtermelés okozta gyomorégés enyhítésére használnak, pl. cimetidin, famotidin, nizatidin vagy ranitidin). A H₂-receptor antagonistát legalább 12 órával előbb vagy legalább 4 órával később vegye be, mint az EDURANT-ot (lásd 2. pont „A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek”). A H₂-receptor antagonistákat nem szabad naponta kétszer bevenni. Beszéljen meg orvosával más kezelési módot.

A gyermekbiztonsági zárókupak levétele



A műanyag tartály gyermekbiztonsági zárókupakkal van ellátva. A csavarmentes kupak nyomásával és az óra járásával ellenkező irányba történő csavarásával lehet kinyitni.

Ha az előírtnál több EDURANT-ot vett be

Forduljon azonnal kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez. Túladagolás esetén fejfájása, hányingere, szédülése és/vagy szokatlan álmái lehetnek.

Ha elfelejtette bevenni az EDURANT-ot

Ha az **EDURANT szokásos bevételi időpontja után 12 órán belül** eszébe jut, a lehető leghamarabb, vegye be a tablettát. Az EDURANT tablettát étkezés közben kell bevenni. Ezután a szokásos időpontban vegye be a következő adagot. Ha több mint **12 óra elteltével veszi észre**, hagyja ki az adagot, és a következő adagot a szokásos időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha az EDURANT bevételét követő 4 órán belül hány, vegyen be egy másik tablettát étkezés közben.

Ha az EDURANT bevétele után több mint 4 órával hány, akkor a következő szokásos adagig nem szükséges bevennie egy másik tablettát.

Forduljon orvosához, ha bizonytalan abban, hogy mit kell tennie, ha elfelejt egy adagot bevenni vagy hány.

Ne hagyja abba az EDURANT szedését

Ne hagyja abba az EDURANT szedését anélkül, hogy először orvosával megbeszélné. Akkor se hagyja abba az EDURANT vagy más HIV-ellenes gyógyszereinek szedését, ha jobban érzi magát. Ha abbahagyja, fokozza annak kockázatát, hogy a vírus ellenállóvá válik. Beszéljen előbb orvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így az EDURANT is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érint)

- a szokásos májfunkciós vizsgálatok egyikében bekövetkező változás (transzamináz),
- fejfájás,
- hányinger.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül kevesebb mint 1 beteget érint)

- étvágycsökkenés,
- depresszió, depressziós hangulat,
- szokatlan álmok, elalvási nehézség (álmatlanság), alvászavarok,
- szédülés, álmoság,
- gyomorfájdalom, hányás, kellemetlen érzés a gyomorban, szájszárazság,
- bőrkiütés,
- fáradtság.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül kevesebb, mint 1 beteget érint)

- gyulladás vagy fertőzés jelei vagy tünetei (immunreaktívációs szindróma).

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát.

5. HOGYAN KELL AZ EDURANT-OT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tartályon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható ill. EXP) után ne szedje az EDURANT-ot. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti tartályban tárolandó.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelessé vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz az EDURANT

- A hatóanyag a rilpivirin, rilpivirin-hidroklorid formában. Az EDURANT tablettánként 25 mg rilpivirinnek megfelelő rilpivirin-hidrokloridot tartalmaz.
- A filmtabletta mag egyéb összetevői: laktóz-monohidrát, kroszkarmellóz nátrium, povidon K30, poliszorbát 20, szilikátos mikrokristályos cellulóz és magnézium-sztearát. A filmbevonat laktóz-monohidrátot, hipromellóz 2910 6 mPa.s-t, titán-dioxidot (E171), makrogol 3000-t és triacetint tartalmaz.

Milyen az EDURANT készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Fehér vagy törtefehér, filmbevonatú, kerek, mindkét oldalán domború, egyik oldalán „TMC”, másik oldalán „25” jelzéssel ellátott tabletták.

Egy műanyag tartály 30 db filmtablettát tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

Gyártó

Janssen-Cilag SpA.
Via C. Janssen
Borgo San Michele
04010 Latina
Olaszország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV/SA
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV/SA
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 222

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Hammerbakken 19
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Eesti

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Eesti filiaal
Lõdõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
Campo de las Naciones
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 44 44

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tó Park
H-2045 Törökbálint
Tel.: +36 23 513 858

Malta

AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Hal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Dr. Paul Janssenweg 150
NL-5026 RH Tilburg
Tel: +31 13 583 73 73

Norge

Janssen-Cilag AS
Drammensveien 288
NO-0283 Oslo
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Hłżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, LDA.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL
Strada Tipografilor nr. 11-15, Clădirea S-Park,
corp A2, etaj 5
București 013714 - RO
Tel: +40 21 2 071 800

Ireland

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

Ísland

Janssen-Cilag
c/o Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia

Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,
7 Ανδροκλέους
CY-1060 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 755 214

Latvija

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. filiāle Latvijā
Bauskas iela 58A-3
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

Lietuva

UAB „Johnson & Johnson“
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
Plynárenská 7/B
SK-824 78 Bratislava
Tel: +421 233 552 600

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige

Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1494 567 444

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma: {ÉÉÉÉ/HH}.

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu/> található.