

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Vargatef 100 mg kapsułki miękkie nintedanib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Vargatef i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vargatef
3. Jak przyjmować lek Vargatef
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Vargatef
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Vargatef i w jakim celu się go stosuje

Kapsułki leku Vargatef zawierają substancję czynną nintedanib. Nintedanib blokuje aktywność pewnej grupy białek biorących udział w rozwoju nowych naczyń krwionośnych, które są potrzebne komórkom raka do zaopatrywania je w składniki odżywcze i tlen. Nintedanib, blokując aktywność tych białek, może zahamować wzrost i rozprzestrzenianie się komórek raka.

Lek ten stosowany jest w skojarzeniu z innym lekiem przeciwnowotworowym (docetaxel) w celu leczenia raka płuc nazywanego niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). Przeznaczony jest dla dorosłych pacjentów, których NDRP jest pewnym typem raka („gruczolakorakiem”), i u których stosowano już leczenie raka innym lekiem, ale u których guz zaczął znowu powiększać się.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Vargatef

Kiedy nie przyjmować leku Vargatef

- jeśli pacjent ma uczulenie na nintedanib, na orzechy ziemne lub soję lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Vargatef należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- pacjent ma lub miał problemy z wątrobą, ma lub miał problemy z krwawieniami, a zwłaszcza niedawne krwawienie w płucu;
- pacjent ma lub miał problemy z nerkami lub jeśli stwierdzono u pacjenta zwiększoną ilość białka w moczu;
- pacjent przyjmuje leki zmniejszające krzepliwość krwi, takie jak warfaryna, fenpropumon, heparyna lub kwas acetylosalicylowy (aspiryna), aby zapobiec krzepnięciu krwi. Leczenie lekiem Vargatef może zwiększyć ryzyko krwawienia;
- w ostatnim czasie pacjent miał zabieg chirurgiczny lub planuje poddać się zabiegowi chirurgicznemu. Nintedanib może wpływać na gojenie się ran. W związku z tym leczenie lekiem Vargatef jest zwykle przerywane, jeśli pacjent zostaje poddany operacji. Lekarz zdecyduje kiedy należy wznowić leczenie tym lekiem;

- pacjent ma raka z przerzutami do mózgu;
- jeśli u pacjenta występuje nadciśnienie;
- jeśli pacjent ma lub w przeszłości miał tętniaka (powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego) lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego.

Biorąc pod uwagę te informacje, lekarz może przeprowadzić badania krwi, na przykład w celu sprawdzenia czynności wątroby lub sprawdzenia jak szybko krew krzepnie. Lekarz omówi z pacjentem wyniki tych badań i zdecyduje, czy pacjentowi można podać lek Vargatef.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, jeśli podczas przyjmowania tego leku

- u pacjenta wystąpi biegunka. Ważne jest leczenie biegunki natychmiast po wystąpieniu pierwszych objawów (patrz punkt 4);
- u pacjenta wystąpią wymioty lub mdłości (nudności);
- u pacjenta wystąpią niewyjaśnione objawy, takie jak zażółcenie skóry lub białkówki oczu (żółtaczka), ciemny lub brązowy (koloru herbaty) mocz, ból w górnej prawej części okolicy brzucha, częstsze niż zwykle krwawienie lub powstawanie siniaków lub uczucie zmęczenia. Mogą to być objawy ciężkich zaburzeń wątroby;
- u pacjenta wystąpi gorączka, dreszcze, szybki oddech lub szybkie bicie serca. Mogą to być objawy zakażenia lub zakażenia krwi (posocznicy) (patrz punkt 4);
- u pacjenta wystąpi silny ból w okolicy żołądka, gorączka, dreszcze, mdłości, wymioty lub twardego brzucha lub wzdęcie, ponieważ mogą to być objawy powstania otworu w ścianie jelita (perforacji przewodu pokarmowego);
- u pacjenta wystąpi ból, obrzęk, zaczerwienienie i wzrost temperatury kończyny lub jeśli u pacjenta wystąpi ból w klatce piersiowej i trudności w oddychaniu, ponieważ mogą to być objawy powstania skrzepu krwi w jednej z żył;
- u pacjenta wystąpi poważne krwawienie;
- u pacjenta wystąpi ucisk lub ból w klatce piersiowej, typowo po lewej stronie ciała, ból w szyi, żuchwie, ramieniu lub ręce, szybkie bicie serca, duszność, nudności, wymioty, ponieważ mogą być to objawy zawału serca;
- którekolwiek działanie niepożądane, jakie może wystąpić u pacjenta (patrz punkt 4) stanie się poważne.

Dzieci i młodzież

Lek ten nie był badany u dzieci i młodzieży w związku z czym nie jest przewidziany do przyjmowania przez dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat.

Vargatef a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym z produktami ziołowymi i lekami dostępnymi bez recepty.

Lek ten może wchodzić w interakcje z pewnymi innymi lekami. Następujące leki mogą zwiększyć stężenie we krwi nintedanibu, substancji czynnej leku Vargatef, i tym samym mogą zwiększyć ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4):

- ketokonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych);
- erytromycyna (lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych).

Następujące leki mogą zmniejszyć stężenie nintedanibu we krwi, i tym samym zmniejszyć skuteczność leku Vargatef:

- ryfampicyna (antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy);
- karbamazepina, fenytoina (leki stosowane w leczeniu napadów padaczkowych);
- ziele dziurawca (produkt ziołowy stosowany w leczeniu depresji).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Nie zażywać tego leku w okresie ciąży, bowiem może on zaszkodzić dziecku i spowodować wady wrodzone.

Środki antykoncepcyjne

- Pacjentki, które mogą zajść w ciążę, przyjmujące lek Vargatef muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji, aby zapobiec zajściu w ciążę, podczas rozpoczynania przyjmowania leku Vargatef, przez cały czas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po zaprzestaniu leczenia.
- Należy omówić z lekarzem najlepszą metodę antykoncepcji.
- Wymioty i (lub) biegunka lub inne zaburzenia żołądka i jelit mogą wpływać na wchłanianie doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, takich jak tabletki antykoncepcyjne, i mogą zmniejszać ich skuteczność. W związku z tym w przypadku wystąpienia takich zaburzeń należy omówić z lekarzem stosowanie alternatywnej, bardziej odpowiedniej metody antykoncepcji.
- Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę lub przypuszcza, że może być w ciąży podczas leczenia lekiem Vargatef, należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lek przenika do mleka ludzkiego i czy może zaszkodzić dziecku karmionemu piersią. Dlatego kobiety nie powinny karmić piersią podczas leczenia lekiem Vargatef.

Płodność

Nie badano wpływu leku Vargatef na płodność u ludzi.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Vargatef może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli pacjent odczuwa mdłości, nie powinien prowadzić pojazdu ani obsługiwać maszyn.

Vargatef zawiera soję

Kapsułki miękkie zawierają lecytynę sojową. Jeśli pacjent ma uczulenie na orzechy ziemne lub soję, nie powinien stosować tego leku.

3. Jak przyjmować lek Vargatef

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Nie przyjmować leku Vargatef w tym samym dniu, w którym pacjent otrzymuje chemioterapię docetakselem.

Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą; nie żuć ich. Zaleca się przyjmowanie kapsułek z jedzeniem, tzn. podczas lub bezpośrednio przed lub po posiłku.

Kapsułki nie należy otwierać ani kruszyć (patrz punkt 5).

Zalecana dawka leku to cztery kapsułki na dobę (co daje łącznie 400 mg nintedanibu na dobę). Nie należy przekraczać tej dawki.

Tę dawkę dobową należy rozdzielić na dwie dawki po dwie kapsułki w przybliżeniu co 12 godzin, na przykład dwie kapsułki rano i dwie kapsułki wieczorem. Te dwie dawki należy przyjmować mniej więcej o tej samej porze każdego dnia. Przyjmowanie leku w ten sposób zapewni utrzymanie stałej ilości nintedanibu w organizmie pacjenta.

Zmniejszenie dawki

Jeśli pacjent nie toleruje zalecanej dawki 400 mg na dobę ze względu na działania niepożądane (patrz punkt 4), lekarz może zmniejszyć dobową dawkę leku Vargatef. Nie zmniejszać dawki ani nie przerywać leczenia samodzielnie bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

Lekarz może zmniejszyć zalecaną dawkę do 300 mg na dobę (dwie kapsułki po 150 mg). W takiej sytuacji lekarz przepisze pacjentowi lek Vargatef 150 mg kapsułki miękkie do dalszego leczenia.

W razie konieczności lekarz może jeszcze bardziej zmniejszyć zalecaną dawkę do 200 mg na dobę (dwie kapsułki po 100 mg). W takiej sytuacji pacjent otrzyma od swojego lekarza receptę na kapsułki o właściwej mocy.

W obydwu sytuacjach należy przyjmować po jednej kapsułce o odpowiedniej mocy, w przybliżeniu co 12 godzin razem z posiłkiem (na przykład rano i wieczorem), mniej więcej o tej samej porze dnia.

Jeżeli lekarz przerwie chemioterapię docetakselem, pacjent powinien w dalszym ciągu przyjmować lek Vargatef dwa razy na dobę codziennie.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Vargatef

Skontaktować się natychmiast z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Vargatef

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Przyjąć kolejną dawkę leku Vargatef zgodnie z planem o zwykłej porze i w dawce zalecanej przez lekarza lub farmaceutę.

Przerwanie przyjmowania leku Vargatef

Nie należy przerywać przyjmowania leku Vargatef bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. Ważne jest regularne, codzienne przyjmowanie leku, tak długo jak zaleci to lekarz. Jeżeli pacjent nie będzie przyjmować tego leku zgodnie z zaleceniami lekarza, leczenie raka może nie być skuteczne.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy zwrócić szczególną uwagę na występowanie następujących działań niepożądanych podczas leczenia lekiem Vargatef.

▪ **Biegunka** (*bardzo często, może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób*)

Biegunka może doprowadzić do utraty wody i ważnych substancji (elektrolitów, takich jak sód czy potas) z organizmu. W razie wystąpienia pierwszych objawów biegunki, należy wypić dużo płynów i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jak najszybciej rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbiegunkowe, na przykład loperamidem, możliwie najszybciej po skonsultowaniu się z lekarzem.

▪ **Gorączka neutropeniczna i posocznica** (*często, może wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób*)

Leczenie lekiem Vargatef może prowadzić do zmniejszenia liczby pewnego rodzaju białych krwinek (*neutropenia*), które są bardzo ważne dla zwalczania przez organizm zakażeń bakteryjnych lub grzybiczych. W następstwie może wystąpić gorączka (*gorączka neutropeniczna*) i zakażenie krwi (*posocznica*). Jeżeli u pacjenta wystąpi gorączka, dreszcze, szybki oddech lub szybkie bicie serca, należy natychmiast powiadomić lekarza.

Podczas leczenia lekiem Vargatef lekarz będzie regularnie sprawdzać liczbę krwinek i obserwował pacjenta w celu wykrycia objawów zakażenia, takich jak stan zapalny, gorączka lub zmęczenie.

Podczas stosowania tego leku zaobserwowano następujące działania niepożądane:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Biegunka - patrz wyżej

- Ból, drętwienie i (lub) mrowienie palców rąk i stóp (*neuropatia obwodowa*)
- Nudności (*mdłości*)
- Wymioty
- Ból brzucha
- Krwawienie
- Zmniejszenie liczby krwinek białych (*neutropenia*)
- Zapalenie błon śluzowych przewodu pokarmowego, w tym owrzodzenie jamy ustnej i powstawanie wrzodów (*zapalenie błon śluzowych, w tym zapalenie jamy ustnej*)
- Wysypka
- Zmniejszone łaknienie
- Zaburzenia równowagi elektrolitowej
- Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginianowej, fosfatazy alkalicznej we krwi) widoczne w badaniach krwi
- Wypadanie włosów (*łysienie*)

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- Sepsa (*posocznica*) - patrz wyżej
- Zmniejszenie liczby krwinek białych wraz z gorączką (*gorączka neutropeniczna*)
- Powstawanie zakrzepów krwi w żyłach (*żylna choroba zakrzepowo-zatorowa*), w szczególności w nogach (objawy obejmują ból, zaczerwienienie, obrzęk i wzrost temperatury kończyny), które mogą przemieszczać się naczyniami krwionośnymi do płuc, powodując ból w klatce piersiowej i trudności w oddychaniu (w przypadku zaobserwowania któregokolwiek z tych objawów należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną).
- Wysokie ciśnienie krwi (*nadciśnienie*)
- Utrata płynów z organizmu (*odwodnienie*)
- Ropnie
- Mała liczba płytek krwi (*małopłytkowość*)
- Żółtaczka (*hiperbilirubinemia*)
- Zwiększenie aktywności enzymu wątrobowego (gamma-glutamylotransferazy) we krwi widoczne w wynikach badań krwi
- Zmniejszenie masy ciała
- Świąd
- Ból głowy
- Zwiększona ilość białka w moczu (*białkomocz*)

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób)

- Powstanie otworu w ścianie jelita (*perforacja przewodu pokarmowego*)
- Poważne zaburzenia czynności wątroby
- Zapalenie trzustki
- Zawał mięśnia sercowego
- Niewydolność nerek

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Zapalenie jelita grubego
- Powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniak i rozwarstwienie tętnicy)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49-21-301, faks: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Vargatef

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, zewnętrznej folii i blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że blister zawierający kapsułki jest otwarty lub że kapsułka jest pęknięta.

W razie kontaktu z zawartością kapsułki należy niezwłocznie umyć ręce dużą ilością wody (patrz punkt 3).

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Vargatef

- Substancją czynną jest nintedanib. Każda kapsułka miękka zawiera 100 mg nintedanibu (w postaci ezylanu).

- Pozostałe składniki to:

Zawartość kapsułki: triglicerydy średniołańcuchowe, tłuszcze utwardzone, lecytyna sojowa (E322)

Otoczka kapsułki: żelatyna, glicerol (85 %), dwutlenek tytanu (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172)

Tusz użyty do nadruku: szelak, żelaza tlenek czarny (E172), glikol propylenowy (E1520)

Jak wygląda lek Vargatef i co zawiera opakowanie

Lek Vargatef 100 mg kapsułki miękkie (kapsułki) to podłużne, nieprzezrzyste kapsułki w kolorze brzoskwiniowym z nadrukowanym z jednej strony czarnym symbolem firmy Boehringer Ingelheim i liczbą „100”.

Dostępne są trzy wielkości opakowania leku Vargatef 100 mg kapsułki miękkie:

- Jedno pudełko zawierające 60 kapsulek (6 blisterów aluminiowych zawierających po 10 kapsulek).
- Jedno pudełko zawierające 120 kapsulek (12 blisterów aluminiowych zawierających po 10 kapsulek).
- Opakowanie zbiorcze zawierające 120 kapsulek (2 pudełka po 60 kapsulek, zapakowane w folię plastikową).

Nie wszystkie wielkości opakowań leku Vargatef 100 mg kapsułki miękkie muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

Wytwórca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paryż
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 04/2021

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.