

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Coagadex 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie Coagadex 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**

humane coagulatiefactor X

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Coagadex en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Coagadex en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Coagadex is een concentraat van humane coagulatiefactor X, een eiwit dat nodig is om het bloed te doen stollen. De factor X in Coagadex wordt uit menselijk plasma (het vloeibare gedeelte van het bloed) gewonnen. Het wordt gebruikt om bloedingen te behandelen en te voorkomen bij patiënten met een erfelijke factor X-deficiëntie, ook tijdens een operatie.

Patiënten met factor X-deficiëntie hebben niet voldoende factor X om hun bloed te doen stollen zoals het moet, wat tot overmatige bloeding leidt. Coagadex vervangt de ontbrekende factor X en laat hun bloed normaal stollen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor humane coagulatiefactor X of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Raadpleeg uw arts als u denkt dat dit op u van toepassing is.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt:

- als u grotere of langere bloedingen dan normaal heeft en de bloeding stopt niet na een inspuiting met Coagadex.
- als u een geneesmiddel gebruikt om te voorkomen dat het bloed stolt waarvan de werking plaatsvindt door het blokkeren van stollingsfactor Xa. Deze geneesmiddelen kunnen ertoe leiden dat Coagadex niet werkt.

Sommige patiënten met een tekort aan factor X kunnen remmers (antilichamen) ontwikkelen tegen factor X tijdens de behandeling. Dit kan betekenen dat de behandeling niet naar behoren werkt. Uw arts zal u regelmatig controleren op de ontwikkeling van deze antilichamen, en dan vooral vóór een operatie. Zowel voor als na de behandeling met dit geneesmiddel en vooral voor uw eerste behandelingskuur, zal uw arts waarschijnlijk testen uitvoeren om het factor X-gehalte in uw bloed te controleren.

## **Virusveiligheid**

Als geneesmiddelen zijn gemaakt van menselijk bloed of plasma, gelden er bepaalde voorzorgsmaatregelen om te voorkomen dat infecties overgedragen worden aan de ontvangers. Deze omvatten:

- zorgvuldige keuze van bloed- en plasmadonoren om er zeker van te zijn dat het risico dat zij drager zijn van een infectie wordt uitgesloten,
- het testen van gedoneerd plasma op tekenen van virussen/infecties,
- het opnemen van stappen in het verwerken van het bloed of het plasma die virussen inactief maken of verwijderen.

De maatregelen die worden genomen, worden geacht doeltreffend te zijn tegen de volgende virussen: humaan immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis B-virus, hepatitis C-virus, hepatitis A-virus en parvovirus B19.

Ondanks deze maatregelen kan de mogelijkheid dat bij de inspuiting van geneesmiddelen die zijn gemaakt van menselijk bloed of plasma een infectie wordt overgedragen, niet volledig worden uitgesloten. Dit geldt ook voor onbekende of opkomende virussen of andere types infecties.

Het wordt sterk aanbevolen dat elke keer als u een dosis Coagadex ontvangt, de naam en het partijnummer van het product worden geregistreerd om bij te houden welke batches werden gebruikt.

Uw arts kan u aanbevelen een vaccin tegen hepatitis A en B te overwegen als u regelmatig of herhaaldelijk van menselijk plasma afgeleide factor X-producten krijgt toegediend.

## **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

De vermelde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen voor volwassenen zijn ook van toepassing op kinderen (leeftijd van 2 tot 11 jaar) en jongeren (12 tot 18 jaar).

## **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Coagadex nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

## **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Er zijn geen effecten bekend van dit geneesmiddel op de rijvaardigheid of het gebruik van machines.

## **Coagadex bevat natrium**

Dit middel bevat maximaal 9,2 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per ml oplossing. Dit komt overeen met 0,0046% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Uw behandeling moet gestart worden door een arts met ervaring in de behandeling van bloedingsstoornissen.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Coagadex moet direct in een ader geïnjecteerd worden. Voordat u dit geneesmiddel thuis injecteert, moet u een training volgen door uw behandelaar over de manier waarop u dat moet doen.

Uw arts zal u uitleggen hoeveel u moet gebruiken, wanneer en hoelang u het moet gebruiken. Uw arts zal u meestal vertellen wat uw dosis is in het aantal volledige flacons dat de voor u best geschikte dosis biedt. In elke leeftijdsgroep mag niet meer dan 60 IE/kg per dag worden toegediend.

### **Gebruik bij volwassenen**

#### **Hoeveel Coagadex wordt toegediend voor de behandeling van een bloeding of het voorkomen van verdere bloeding?**

Uw arts vertelt u hoeveel Coagadex toegediend moet worden voor het behandelen van een bloeding en het voorkomen van verdere bloeding; de dosis die is vereist, is afhankelijk van uw normale factor X-gehalte in uw bloed

#### **Hoeveel wordt voor, tijdens en na grote chirurgische ingrepen toegediend?**

**Voor:** de dosis Coagadex die wordt gebruikt, moet voldoende zijn om uw factor X-gehalte in uw bloed tot een waarde tussen 70 en 90 eenheden/dl te brengen. De dosis die u nodig heeft, is afhankelijk van uw normale factor X-gehalte in uw bloed en wordt door uw arts berekend.

**Na:** tijdens de eerste dagen na de operatie wordt uw plasmafactor X geregeld gecontroleerd. Het wordt aanbevolen om uw factor X-gehalte in uw bloed boven 50 eenheden/dl te handhaven. De dosis die u nodig heeft, wordt door uw arts berekend.

Als uw factor X-gehalte in uw bloed te laag is (dit wordt door uw arts getest) of als deze sneller daalt dan verwacht, kan er een remmer van factor X aanwezig zijn die het geneesmiddel verhindert goed te werken. Uw arts zal passende laboratoriumtesten uitvoeren om na te gaan of dit het geval is.

#### **Hoeveel wordt in het algemeen gegeven voor langdurige preventie van bloedingen?**

Uw arts zal u adviseren of dit gebruik voor u geschikt is en, zo ja, wat de gepaste dosis is.

### **Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Uw arts zal u of uw kind een geschikte dosis aanbevelen. Doses voor kinderen jonger dan 12 jaar zijn over het algemeen groter dan die voor jongeren tot 18 jaar en volwassenen. Doses voor jongeren tot 18 jaar zijn vergelijkbaar met die voor volwassenen.

#### **Wanneer moet Coagadex worden geïnjecteerd?**

- Het geneesmiddel moet worden geïnjecteerd als de eerste tekenen van een bloeding optreden.
- De injectie moet worden herhaald tot de bloeding stopt.
- Elk afzonderlijke bloeding moet individueel op ernst worden beoordeeld.
- Als u dit geneesmiddel voor de eerste keer gebruikt, zal uw arts hier toezicht op houden.

#### **Uw geneesmiddelen oplossen voor gebruik**

Uw geneesmiddel moet **uitsluitend** opgelost worden in oplosmiddel dat is meegeleverd voor het product.

<b>Hoeveelheid Coagadex</b>	<b>Volume oplosmiddel</b>
250 IE	2,5 ml
500 IE	5 ml

Coagadex wordt geleverd met de hoeveelheid oplosmiddel zoals in de tabel is vermeld.

U kunt dit geneesmiddel oplossen met het naaldloze Mix2Via overhevelsysteem dat in elk pak is meegeleverd.

Breng de flacons Coagadex op kamertemperatuur voordat u deze mengt.

Voor de bereiding van het geneesmiddel gaat u als volgt te werk:



### Stap 1

- Verwijder de dop van de flacon met poeder en reinig het uiteinde van de stop met een alcoholdoekje.
- Herhaal dit proces met de flacon met oplosmiddel.
- Verwijder het deksel van de verpakking met het overhevelsysteem, maar laat het systeem in de verpakking zitten.



### Stap 2

- Plaats het blauwe eind van het overhevelsysteem op de flacon met oplosmiddel en druk naar beneden tot de punt door de rubber stop prikt en op zijn plaats klikt.
- Verwijder de plastic buitenverpakking van het overhevelsysteem en gooi die weg. Zorg dat u het blootgestelde einde van het systeem niet aanraakt.



### Stap 3

- Draai de flacon oplosmiddel met het aangebrachte overhevelsysteem om.
- Plaats het vrije uiteinde van het overhevelsysteem op de flacon met poeder en druk naar beneden tot de punt door de rubber stop prikt en op zijn plaats klikt.



### Stap 4

- Het oplosmiddel wordt in de luchtledige flacon met poeder gezogen.
- Draai de flacon zachtjes rond om het poeder goed te mengen. Schud de flacon niet.
- Er moet een kleurloze, heldere of licht parelachtige oplossing worden verkregen, meestal binnen 1 minuut (maximaal 5 minuten).



### Stap 5

- Scheid de lege flacon oplosmiddel en het blauwe deel van het overhevelsysteem van het vrije deel door tegen de klok in los te schroeven.
- Neem een lege injectiespuit (niet meegeleverd in de Coagadex-verpakking) en zuig lucht erin door de zuiger tot aan het volume van het in stap 4 vereiste toegevoegde water te trekken.
- Bevestig de injectiespuit aan het vrije deel van het overhevelsysteem en druk de lucht in de injectiespuit in de flacon.



### Stap 6

- Keer de flacon met oplossing onmiddellijk om; de oplossing wordt in de injectiespuit gezogen.
- Haal de gevulde injectiespuit van het systeem.
- Het product is nu klaar voor gebruik. Volg de normale veiligheidspraktijken voor toediening. Zorg dat u het product gebruikt binnen één uur nadat het is bereid.

Gebruik dit geneesmiddel niet:

- als het oplosmiddel niet in de flacon is gezogen (dit duidt erop dat de flacon niet luchtledig is, het poeder mag dus niet worden gebruikt);
- als het opgeloste poeder en het oplosmiddel een gel vormen of klonteren (als dit gebeurt, moet u uw gezondheidszorgverlener hierover informeren en het partijnummer dat op de flacon staat, vermelden).

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Als u meer van dit geneesmiddel toedient dan uw arts heeft voorgeschreven, is het mogelijk dat u een bloedklonter ontwikkelt. Er is een risico op te veel bloedklonters (trombose) als u te veel Coagadex gebruikt. Als u denkt dat u te veel gebruikt, stop dan met de injectie en vertel het de arts, apotheker of verpleegkundige. Als u weet dat u te veel heeft gebruikt, vertel het dan zo snel mogelijk aan de arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Injecteer uw normale dosis zodra u eraan denkt en ga verder met de dosering zoals voorgeschreven door uw arts.

#### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Overleg altijd met uw arts voordat u besluit met uw behandeling te stoppen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Allergische reacties (overgevoeligheidsreacties) zijn in zeldzame gevallen opgetreden bij de behandeling van bloedingsstoornissen met vergelijkbare geneesmiddelen (kunnen tot 1 op 1.000 mensen treffen) en gaan soms over in shock. Tekenen hiervan zijn onder meer: huiduitslag (waaronder netelroos), tintelingen, rood worden van het gezicht, misselijkheid, braken, hoofdpijn, hoesten, piepende ademhaling, benauwd gevoel op de borst, koude rillingen, snelle hartslag, duizeligheid, lusteloosheid, rusteloosheid, zwelling van het gezicht, toegeknepen keel, ongemak op de plaats van de inspuiting.

Als u hiermee te maken krijgt, moet u contact opnemen met uw arts.

De volgende bijwerkingen werden gemeld met Coagadex.

#### **Vaak voorkomend (kunnen tot 1 op 10 mensen treffen):**

- pijn of roodheid op de plaats van de inspuiting
- vermoeidheid
- rugpijn

#### **Bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen**

De bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting dezelfde als bij volwassenen.

## Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via:

### België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

### Nederland

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de flacons na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de flacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat er kleine stukjes in het opgeloste product drijven. Coagadex moet worden gebruikt binnen één uur nadat het is bereid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Uw behandelingscentrum zal u een speciale container verstrekken voor ongebruikte oplossing, gebruikte injectienaalden, naalden en lege verpakkingen. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is humane coagulatiefactor X. Eén flacon bevat nominaal 250 IE of 500 IE humane coagulatiefactor X.
- De andere stoffen in dit middel zijn: citroenzuur, dinatriumfosfaatdihydraat, natriumchloride, natriumhydroxide en sucrose (zie rubriek 2 voor meer informatie over de stoffen).
- Oplosmiddel: water voor injecties.

### Hoe ziet Coagadex eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Coagadex is een wit of gebroken wit poeder verpakt in hoeveelheden van 250 IE en 500 IE. Na bereiding is de oplossing kleurloos, helder of parelachtig (opalescent). Inspecteer vóór de inspuiting de oplossing. Als de oplossing troebel is of deeltjes bevat, mag u die niet gebruiken.

Tevens is een overhevelsysteem, de Mix2Via, meegeleverd.

#### Inhoud van de verpakking van 250 IE

1 flacon 250 IE poeder  
1 flacon 2,5 ml water voor injectie  
1 overhevelsysteem (Mix2Vial)

#### Inhoud van de verpakking van 500 IE

1 flacon 500 IE poeder  
1 flacon 5 ml water voor injecties  
1 overhevelsysteem (Mix2Vial)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

BPL Bioproducts Laboratory GmbH  
Dornhofstraße 34, 63263 Neu-Isenburg  
Duitsland

### Fabrikant

PNR Pharma Services Limited, Skybridge House, Corballis Road North, Dublin Airport, Swords, Co. Dublin, K67 P6K2, Ierland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **België/Belgique/Belgien**

Bio Products Laboratory Ltd  
Tél/Tel: + 44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
(Royaume-Uni/Verenigd  
Koninkrijk/Großbritannien)

#### **Lietuva**

Bio Products Laboratory Ltd  
Tel: +44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
(Jungtinė Karalystė)

#### **България**

Bio Products Laboratory Ltd  
Тел.: + 44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
(Обединено кралство)

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Bio Products Laboratory Ltd  
Tél/Tel: + 44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
(Royaume-Uni/Verenigd  
Koninkrijk/Großbritannien)

**Česká republika**

Bio Products Laboratory Ltd  
Tel: +44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
(Velká Británie)

**Danmark**

Bio Products Laboratory Ltd  
Tlf: +44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
(Storbritannien)

**Deutschland**

BPL Bioproducts Laboratory GmbH  
Tel: +49 (0) 2408 146 0245  
e-mail: bpl@medwiss-extern.de  
Deutschland

**Eesti**

Bio Products Laboratory Ltd  
Tel: +44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
(Ühendkuningriik)

**Ελλάδα**

Bio Products Laboratory Ltd  
Τηλ: +44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
(Ηνωμένο Βασίλειο)

**España**

Bio Products Laboratory Ltd  
Tel: +44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
(Reino Unido)

**France**

Bio Products Laboratory Ltd  
Tél: +44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
(Royaume-Uni)

**Hrvatska**

Bio Products Laboratory Ltd  
Tel: +44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
(Ujedinjeno Kraljevstvo)

**Ireland**

Bio Products Laboratory Ltd  
Tel: +44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
(United Kingdom)

**Magyarország**

Bio Products Laboratory Ltd  
Tel: +44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
(Egyesült Királyság)

**Malta**

Bio Products Laboratory Ltd  
Tel: +44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
(Ir Renju Unit)

**Nederland**

Bio Products Laboratory Ltd  
Tel: +44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
(Verenigd Koninkrijk)

**Norge**

Bio Products Laboratory Ltd  
Tlf: +44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
(Storbritannia)

**Österreich**

Bio Products Laboratory Ltd  
Tel: +44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
(Großbritannien)

**Polska**

Bio Products Laboratory Ltd  
Tel: +44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
(Wielka Brytania)

**Portugal**

Bio Products Laboratory Ltd  
Tel: +44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
(Reino Unido)

**România**

Bio Products Laboratory Ltd  
Tel: +44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
(Marea Britanie)

**Slovenija**

Bio Products Laboratory Ltd  
Tel: +44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
(Združeno kraljestvo)



**Ísland**

Bio Products Laboratory Ltd  
Sími: +44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
(Bretland)

**Italia**

Bio Products Laboratory Ltd  
Tel: +44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
(Regno Unito)

**Κύπρος**

Bio Products Laboratory Ltd  
Τηλ: +44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
(Ηνωμένο Βασίλειο)

**Latvija**

Bio Products Laboratory Ltd  
Tel: +44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
(Lielbritānija)

**Slovenská republika**

Bio Products Laboratory Ltd  
Tel: +44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
(Spojené kráľovstvo)

**Suomi/Finland**

Bio Products Laboratory Ltd  
Puh/Tel: +44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
(Iso-Britannia)

**Sverige**

Bio Products Laboratory Ltd  
Tel: +44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
(Storbritannien)

**United Kingdom**

Bio Products Laboratory Ltd  
Tel: +44 (0) 20 8957 2255  
e-mail: medinfo@bpl.co.uk  
United Kingdom

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in 04/2021**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).