

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Fotivda 890 microgram harde capsules Fotivda 1340 microgram harde capsules tivozanib

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen 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, apotheker of verpleegkundige.
- 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 Fotivda en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Fotivda en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

De werkzame stof in Fotivda is tivozanib, dat een proteïne-kinaseremmer is. Tivozanib vermindert de bloedtoevoer naar de tumor, waardoor de groei en de verspreiding van kankercellen vertraagd worden. Het werkt door de werking van een eiwit, vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) genaamd, te blokkeren. Door de werking van VEGF te blokkeren, wordt de vorming van nieuwe bloedvaten voorkomen.

Fotivda wordt gebruikt om volwassenen met gevorderde nierkanker te behandelen. Het wordt gebruikt als andere behandelingen, zoals interferon-alfa of interleukine-2 nog niet zijn gebruikt of niet hebben geholpen om uw ziekte te stoppen.

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

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt sint-janskruid (ook bekend als *Hypericum perforatum*, een kruidenpreparaat dat gebruikt wordt voor de behandeling van depressie en angst).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

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

- als u een **hoge bloeddruk** heeft.
Fotivda kan uw bloeddruk verhogen. Uw arts zal uw bloeddruk regelmatig controleren en, als hij te hoog is, u een geneesmiddel geven om uw bloeddruk te verlagen of uw dosis Fotivda verlagen. Maar als uw bloeddruk te hoog blijft, kan uw arts beslissen om de behandeling met Fotivda te onderbreken of stop te zetten. Als u al een geneesmiddel gebruikt om een hoge bloeddruk te behandelen en uw arts de dosis Fotivda verlaagt of de behandeling onderbreekt of stopt, zal u regelmatig gecontroleerd worden op een lage bloeddruk.

- als u een vergroting en verzwakking van een bloedvatwand (aneurysma) of een scheur in een bloedvatwand (arteriële dissectie) heeft of heeft gehad.
- als u problemen heeft met **bloedstolsels**.
Behandeling met Fotivda kan het risico verhogen op het ontwikkelen van een bloedstolsel (trombus) in uw bloedvaten die kan losbreken en door de bloedstroom meegevoerd kan worden om een ander bloedvat te blokkeren.
Vertel het uw arts als u ooit een van de volgende zaken heeft gehad:
 - een bloedstolsel in uw longen (met hoest, pijn op de borst, plotse kortademigheid of bloed ophoesten)
 - een bloedstolsel in uw benen of armen, ogen of hersenen (met pijn of zwelling in uw handen of voeten, verminderd zicht of veranderingen in uw geestestoestand)
 - een beroerte of tekenen en symptomen van een ‘miniberoerte’ (transiënte ischemische aanval)
 - een hartaanval
 - hoge bloeddruk
 - diabetes
 - zware chirurgische ingreep
 - meerdere letsels, zoals gebroken beenderen en schade aan inwendige organen
 - niet in staat om gedurende een lange periode te bewegen
 - hartfalen dat kortademigheid of gezwollen enkels kan veroorzaken
 - niet kunnen ademen, blauwe verkleuring van uw huid, vingertoppen of lippen, rusteloosheid, angst, verwardheid, veranderd bewustzijn of gevoel van waakzaamheid, snelle, oppervlakkige ademhaling, een razendsnel hart of extreem zweten.
- als u lijdt of geleden heeft aan een van deze symptomen of behandeld wordt voor hartfalen:
 - kortademigheid (dyspneu) als u een inspanning doet of als u ligt
 - zwak en moe gevoel
 - zwelling (oedeem) in uw benen, enkels en voeten
 - minder goed een lichamelijke activiteit kunnen uitvoeren
 - aanhoudende hoest of piepende ademhaling met wit of roze bloedgekleurd slijm
 Tekenen en symptomen van hartfalen zullen gecontroleerd worden terwijl u uw geneesmiddel inneemt. Indien nodig kan uw arts uw dosis Fotivda verlagen of deze behandeling onderbreken of stoppen.
- als u behandeld bent of behandeld geweest bent voor een **abnormale hartsnelheid en een abnormaal hartritme (aritmie)**. Uw arts zal het effect van Fotivda op uw hart controleren door de elektrische activiteit van uw hart te registreren (een elektrocardiogram) of door het meten van het calcium-, magnesium- en kaliumgehalte in uw bloed tijdens uw behandeling.
- als u **problemen** heeft met **uw lever**.
Uw arts zal regelmatig controleren hoe goed uw lever werkt vóór en tijdens de behandeling met Fotivda (bv. via bloedtesten) en indien nodig kan uw arts u Fotivda minder vaak laten innemen.
- als u **problemen heeft met uw schildklier of geneesmiddelen gebruikt om een schildklieraandoening te behandelen**. Behandeling met Fotivda kan uw schildklier minder goed doen werken dan gebruikelijk. Uw arts zal regelmatig controleren hoe goed uw schildklier werkt vóór en tijdens de behandeling met Fotivda (bv. via bloedtesten).

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige terwijl u dit middel inneemt:

- als u **kortademig wordt of gezwollen enkels heeft**.
Vertel dit uw arts onmiddellijk, want dit kunnen symptomen zijn van hartfalen. Uw arts zal dit controleren en afhankelijk van de ernst kan hij uw dosis Fotivda verlagen of de behandeling met Fotivda onderbreken of stoppen.
- als u problemen heeft gehad met **bloeding**.

Behandeling met Fotivda kan het risico op bloeding verhogen. Als u bloedingsproblemen krijgt (met pijnlijke, gezwollen maag (buik), bloed braken, bloed ophoesten, zwarte stoelgang, bloed in uw urine, hoofdpijn of veranderingen in uw geestestoestand), vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts. Het is mogelijk dat de behandeling met Fotivda tijdelijk gestopt moet worden.

- als laboratoriumtesten aantonen dat er **eiwit is in uw urine**.
Uw arts zal dit aan het begin van en tijdens uw behandeling controleren. Afhankelijk van de resultaten kan uw arts uw dosis Fotivda verlagen of deze behandeling onderbreken of stoppen.
- als u lijdt aan een hersenziekte, die **posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)** wordt genoemd.
Vertel het uw arts onmiddellijk als u symptomen heeft, zoals hoofdpijn, epileptische aanval (stuipen), gebrek aan energie, verwardheid, blindheid of andere gezichtsstoornissen en neurologische stoornissen, zoals zwakte in een arm of een been. Als de diagnose PRES gesteld wordt, zal uw arts de behandeling met Fotivda stopzetten.
- als de **huid op uw handpalmen en voetzolen** droog of gebarsten wordt, afschilfert, prikt of tintelt.
Dit kunnen symptomen zijn van een aandoening die hand-voetsyndroom wordt genoemd. Uw arts zal de aandoening behandelen en afhankelijk van de ernst kan uw arts uw dosis Fotivda verlagen of deze behandeling onderbreken of stoppen.
- als u symptomen heeft van een **maag-darmp perforatie of fistelvorming** (ontwikkeling van een gat in de maag of de darm of abnormale doorgangen die zich vormen tussen delen van de darm), zoals ernstige maagpijn, koude rillingen, koorts, misselijkheid, braken of pijnlijke darmverstopping, diarree of rectale bloeding.
Uw arts zal regelmatig controleren of u deze symptomen heeft tijdens uw behandeling met Fotivda.
- als u een **operatie of een andere vorm van chirurgie moet ondergaan**.
Uw arts kan u aanbevelen dat u tijdelijk stopt met het innemen van Fotivda als u een operatie of een chirurgische ingreep heeft, aangezien het de genezing van de wond kan beïnvloeden.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef Fotivda **niet** aan kinderen en jongeren tot 18 jaar. Dit geneesmiddel werd niet bestudeerd bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Fotivda nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of uw apotheker. Dit geldt ook voor kruidenpreparaten en andere geneesmiddelen die u zonder voorschrift heeft gekocht.

Fotivda kan minder goed werken als het met bepaalde geneesmiddelen wordt ingenomen. Vertel het uw arts als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt; hij/zij kan beslissen om uw medicatie te veranderen:

- dexamethason (een corticosteroïd om ontsteking te verminderen en stoornissen van het immuunsysteem te behandelen);
- rosuvastatine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om het cholesterolgehalte in uw bloed te helpen verlagen);
- fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine (gebruikt om epilepsie te behandelen);
- nafcilline, rifampicine, rifabutine, rifapentine (antibiotica);
- sint-janskruid (ook bekend als *Hypericum perforatum*, een kruidenpreparaat dat gebruikt wordt voor de behandeling van depressie en angst) aangezien dit kruidenmiddel niet gelijktijdig met Fotivda gebruikt mag worden.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

- **Neem Fotivda niet in als u zwanger bent.** Vertel dit uw arts zodat hij/zij met u de risico's van Fotivda voor u en uw kind kan bespreken.
- Zowel u als uw partner moeten **effectieve contraceptie** gebruiken. Als u of uw partner hormonale contraceptiva (de pil, een implantaat of pleister) gebruiken, **moet u een bijkomende barrièremethode gebruiken** gedurende de volledige behandeling en tot een maand na het beëindigen van de behandeling.
- **Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met Fotivda**, want het is niet bekend of de werkzame stof Fotivda overgaat in de moedermelk. Neem contact op met uw arts als u al borstvoeding geeft.
- Neem contact op met uw arts als u van plan bent om zwanger te worden, want Fotivda kan de **vruchtbaarheid** van mannen en vrouwen beïnvloeden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Fotivda kan bijwerkingen hebben die uw rijvaardigheid of het gebruik van machines kunnen beïnvloeden. Vermijd om een voertuig te besturen of machines te bedienen als u zich zwak, moe of duizelig voelt. Zie ook rubriek 4 "Mogelijke bijwerkingen".

Fotivda bevat tartrazine (E102)

De drukinkt die op de Fotivda 890 microgram capsule wordt gebruikt, bevat tartrazine (E102), wat allergische reacties kan veroorzaken.

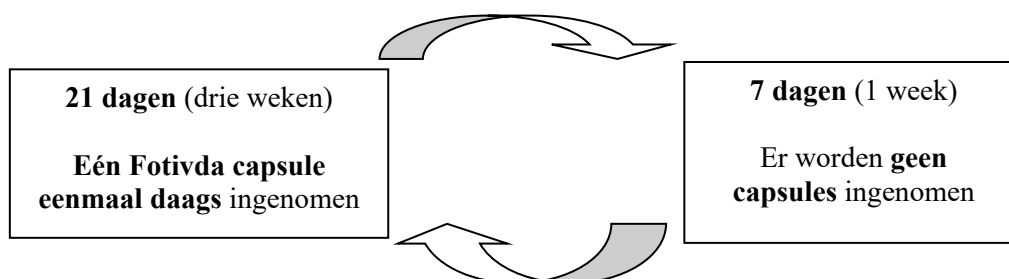
3. Hoe neemt u dit middel in?

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

Aanbevolen dosering

De aanbevolen dosering is één capsule Fotivda 1340 microgram, eenmaal daags in te nemen gedurende 21 dagen (3 weken), gevolgd door een periode van 7 dagen (1 week) waarin geen capsules ingenomen worden.

Dit schema wordt herhaald in cycli van 4 weken.



Uw arts zal u regelmatig controleren en u zult normaal gezien Fotivda blijven innemen voor zo lang het blijft werken en u geen onaanvaardbare bijwerkingen krijgt.

Verlaagde dosis

Als u ernstige bijwerkingen ervaart, kan uw arts beslissen om de behandeling met Fotivda te onderbreken en/of de dosis te verlagen naar:

Eén capsule Fotivda van 890 microgram, eenmaal daags in te nemen gedurende 21 dagen (3 weken), gevolgd door een periode van 7 dagen (1 week) waarin geen capsules ingenomen worden.

Dit schema wordt herhaald in cycli van 4 weken.

Leverproblemen

Als u **leverproblemen** heeft, kan uw arts u uw dosis minder vaak laten innemen, tot eenmaal elke twee dagen (d.w.z. één capsule van 1340 microgram elke twee dagen).

Innemen met eten en drinken

Fotivda moet ingenomen worden met een glas water en kan met of zonder voedsel ingenomen worden. De capsule in zijn geheel inslikken. Niet kauwen op de capsule, de capsule niet oplossen of openen vóór het inslikken.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Vertel het uw arts onmiddellijk als u meer heeft ingenomen dan uw voorgeschreven dosis van 1 capsule per dag.

Te veel Fotivda innemen maakt de kans op bijwerkingen groter of maakt ze ernstiger, vooral een hoge bloeddruk. Raadpleeg **onmiddellijk een arts** als u verwardheid, veranderingen in uw geestestoestand of hoofdpijn ervaart. Dit zijn allemaal symptomen van een hoge bloeddruk.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een capsule bent vergeten in te nemen, neem dan **geen** capsule ter vervanging. Neem gewoon de volgende dosis op het geplande tijdstip in.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten capsule in te halen.

Als u moet braken na het innemen van Fotivda, neem dan **geen** capsule ter vervanging. Neem gewoon de volgende dosis op het geplande tijdstip in.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van dit geneesmiddel, tenzij uw arts u zegt dit te doen. Als u stopt met het innemen van de capsules, kan uw aandoening erger worden.

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.

Ernstige bijwerkingen

Hoge bloeddruk is de meest ernstige en een zeer vaak voorkomende bijwerking (zie ook in rubriek 2 "*Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?*").

Vertel het uw arts onmiddellijk als u denkt dat u een **hoge bloeddruk heeft**. Symptomen zijn onder andere ernstige hoofdpijn, troebel zicht, kortademigheid, veranderingen in uw geestestoestand, zoals zich angstig, verward of gedesoriënteerd voelen.

Uw arts zal uw bloeddruk regelmatig controleren tijdens uw behandeling met Fotivda. Als u een hoge bloeddruk krijgt, kan uw arts u een geneesmiddel voorschrijven om uw hoge bloeddruk te behandelen, uw dosis Fotivda verlagen of uw behandeling met Fotivda stoppen.

Andere bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Spraakproblemen
- Diarree
- Eetlustverlies, gewichtsverlies
- Hoofdpijn

- Ademhalingsproblemen, kortademigheid tijdens een inspanning, hoesten
- Vermoeidheid, ongewone zwakte, pijn (inclusief in de mond, de beenderen, de armen en benen, de zij van het lichaam, de lies, de tumor)
- Ontsteking van de mond, lichte pijn of ongemak in de mond, zich misselijk voelen, pijn, ongemak en beklemd gevoel in de maag
- Hand-voetsyndroom met rood worden van de huid, zwelling, verdoofd gevoel en afschilferen van de huid op de handpalmen en voetzolen
- Rugpijn
- Vermoeidheid en gebrek aan energie

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Te traag werkende schildklier, waardoor symptomen, zoals vermoeidheid, lethargie, spierzwakte, trage hartslag, gewichtstoename kunnen optreden
- Niet kunnen slapen
- Zenuwschade, inclusief gevoelloosheid, tintelingen, gevoelige huid of gevoelloosheid en zwakte in de armen en de benen
- Gezichtsstoornissen, inclusief wazig zicht
- Snelle hartslag, beklemd gevoel op de borst, hartaanval/verminderde bloedstroom naar het hart, bloedstolsel in een slagader (bloedvat)
- Bloedstolsel in de longen. Symptomen bestaan onder andere uit hoesten, pijn op de borst, plotse kortademigheid of bloed ophoesten
- Bloedstolsel in een diepe ader, zoals in het been
- Zeer hoge bloeddruk die leidt tot een beroerte, blozende huid
- Bloedneus, lopende neus, verstopte neus
- Winderigheid (flatulentie), maagzuur, problemen en pijn bij het slikken, keelpijn, opgeblazen gevoel in de maag, gezwollen en pijnlijke tong, ontstoken, pijnlijk en/of bloedend tandvlees
- Veranderingen in smaak of verlies van de smaak
- Duizeligheid, gerinkel in de oren, duizeligheid en een draaierig gevoel (draaiduizeligheid)
- Bloeding, bv. in de hersenen, uit de mond, tandvlees, longen, maag, darmzweren, vrouwelijke geslachtsorganen, aars, bijnier
- Bloed ophoesten, bloed braken
- Bleekheid en vermoeidheid door overmatige bloeding
- Misselijkheid, verstoorde spijsvertering (indigestie), verstopping (obstipatie), droge mond
- Jeukende huid, huiduitslag, jeuk over het hele lichaam, vervellen van de huid, droge huid, haarverlies, roodheid van de huid inclusief de handen en het lichaam, acne
- Koorts, pijn op de borst, zwellen van de voeten en de benen, koude rillingen en lage lichaamstemperatuur
- Gewrichtspijn, spierpijn
- Verhoogde hoeveelheid eiwit in de urine
- Abnormale bloedtestresultaten voor de lever, de alvleesklier (pancreas), de nier en de schildklier
- Ontsteking van de alvleesklier (pancreas) die ernstige maagpijn veroorzaakt die kan uitstralen naar uw rug

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Huiduitslag met etter, schimmelinfecties
- Gemakkelijk blauwe plekken krijgen, onderhuidse bloedingen
- Overactieve schildklier (die symptomen kan veroorzaken, zoals verhoogde eetlust, gewichtsverlies, intolerantie voor warmte, meer zweten, beven, snelle hartslag), vergrote schildklier
- Stijging van het aantal rode bloedcellen
- Geheugenverlies
- Tijdelijk verminderde bloedstroom naar de hersenen
- Waterige ogen
- Verstopte oren
- Te kleine bloedstroom naar de bloedvaten van het hart

- Zweer in de dunne darm veroorzaakt door maagzuur
- Rode, gezwollen en pijnlijke huid, afschilferende huid, overmatig zweten, netelroos (galbulten)
- Spierzwakte
- Zwelling of irritatie van de slijmvliezen
- Abnormaal electrocardiogram (ECG), snelle en/of onregelmatige hartslag
- Hartfalen. Symptomen bestaan onder andere uit kortademigheid of gezwollen enkels. Zwelling in de longen, veroorzaakt door vochttopstapeling

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES). Symptomen bestaan onder andere uit hoofdpijn, stuipen, gebrek aan energie, verwardheid, blindheid of andere gezichtsstoornissen en neurologische stoornissen

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Een vergroting en verzwakking van een bloedvatwand (aneurysma) of een scheur in een bloedvatwand (arteriële dissectie)

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 bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. 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 vindt u op de doos en de fles na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

Fotivda 890 microgram harde capsules

De werkzame stof in dit middel is tivozanib. Elke capsule bevat tivozanibhydrochloridemonohydraat, equivalent aan 890 microgram tivozanib.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- *Inhoud capsule:* mannitol, magnesiumstearaat.
- *Capsule:* gelatine, titaniumdioxide (E171), indigokarmijn (E132), geel ijzeroxide (E172).
- *Drukinkt, geel:* schellak, propyleenglycol, sterke ammoniakoplossing, titaniumdioxide (E171), tartrazine aluminiumlak (E102) (zie rubriek 2 “Fotivda bevat tartrazine (E102)”).
- *Drukinkt, blauw:* schellak, propyleenglycol, sterke ammoniakoplossing, indigokarmijn aluminiumlak (E132).

Fotivda 1340 microgram harde capsules

De werkzame stof in dit middel is tivozanib. Elke capsule bevat tivozanibhydrochloridemonohydraat, equivalent aan 1340 microgram tivozanib.

De andere stoffen in dit middel zijn:

- *Inhoud capsule:* mannitol, magnesiumstearaat.
- *Capsule:* gelatine, titaniumdioxide (E171), geel ijzeroxide (E172).
- *Drukinkt, blauw:* schellak, propyleenglycol, sterke ammoniakoplossing, indigokarmijn aluminiumlak (E132).

Hoe ziet Fotivda eruit en hoeveel zit er in verpakking?

Fotivda 890 microgram harde capsules hebben een donkerblauwe, opake dop en felgele, opake romp. De dop is bedrukt met “TIVZ” in gele inkt en de romp is bedrukt met “LD” in donkerblauwe inkt.

Fotivda 1340 microgram harde capsules hebben een felgele, opake dop en felgele, opake romp. De dop is bedrukt met “TIVZ” in donkerblauwe inkt en de romp is bedrukt met “SD” in donkerblauwe inkt.

Fotivda 890 microgram en Fotivda 1340 microgram zijn te verkrijgen in verpakkingen van 21 capsules in HDPE-flessen met kindveilige sluiting.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

EUSA Pharma (Netherlands) B.V.
Beechavenue 54,
1119PW Schiphol-Rijk
Nederland

Fabrikant

ALMAC PHARMA SERVICES (IRELAND) LIMITED
Finnabair Industrial Estate
Dundalk
Co. Louth
A91 P9KD
Ierland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

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