

Perfusion à domicile de NEXVIADYME® (avalglucosidase alfa) Guide à l'attention des professionnels de santé

SOMMAIRE

1. Objectifs	2
2. Critères requis et organisation du traitement à domicile	3
a. Le patient	3
b. Le médecin prescripteur.....	4
c. L'infirmier(-ère) à domicile	5
3. Administration de NEXVIADYME®	6
a. Prescription.....	6
b. Matériel.....	6
c. Préparation.....	7
d. Reconstitution	8
e. Dilution	9
f. Administration.....	10
4. Prise en charge des réactions associées à la perfusion (RAP)	11
a. Identification des signes et symptômes liés aux RAP	11
b. Gestion clinique des réactions indésirables.....	12
5. Déclaration des évènements indésirables.....	15

Ce document s'inscrit dans le cadre du plan de gestion des risques de NEXVIADYME®.

1. Objectifs

Ce guide est destiné à vous apporter **des recommandations pour la prise en charge des patients recevant NEXVIADYME® à domicile**. Il vise à réduire les risques liés aux réactions associées à la perfusion (RAP) et les risques d'erreurs médicamenteuses.

La perfusion à domicile de **NEXVIADYME®** peut être envisagée pour les patients qui tolèrent bien leurs perfusions et qui n'ont pas eu d'antécédent de RAP modérées ou sévères depuis quelques mois.

La décision de mettre en place un traitement par NEXVIADYME® en perfusion au domicile du patient sera prise par le médecin prescripteur en concertation avec le médecin traitant et devra tenir compte des préférences du patient et de son état de santé.

Les comorbidités sous-jacentes du patient et sa capacité à se conformer aux exigences de la perfusion à domicile doivent être prises en compte lors de l'évaluation de son éligibilité pour la perfusion à domicile.

Les critères suivants doivent être pris en compte :

- Le patient ne doit pas présenter d'affection concomitante en cours qui, selon l'avis du médecin, pourrait affecter sa capacité à tolérer la perfusion.
- Le patient est considéré comme médicalement stable. Une évaluation complète doit être effectuée avant l'initiation des perfusions à domicile.
- Le patient doit avoir reçu des perfusions de **NEXVIADYME®** depuis plusieurs mois supervisées par un médecin expérimenté dans la prise en charge de patient atteint de maladie de Pompe que ce soit à l'hôpital ou dans une autre structure adaptée à des soins ambulatoires. La documentation sur un schéma de perfusions bien tolérées sans RAP, ou avec des RAP légères contrôlées par une prémédication, est un prérequis pour l'initiation de la perfusion à domicile.
- Le patient doit être volontaire et capable de se conformer aux procédures de perfusion à domicile.
- Un environnement propice, des ressources et des procédures pour les perfusions à domicile, y compris la formation, doivent être établies et disponibles pour l'infirmier(-ère) à domicile. Il/elle doit être disponible à tout moment pendant la durée de la perfusion à domicile et après la perfusion pendant une durée déterminée, en fonction de la tolérance du patient établie lors des perfusions à l'hôpital en amont de la perfusion à domicile.

Le traitement à domicile est sous la responsabilité du médecin prescripteur. Celui-ci est responsable de mettre en œuvre et de s'assurer régulièrement que les moyens nécessaires sont réunis pour garantir un traitement à domicile sécurisé.

2. Critères requis et organisation du traitement à domicile

Le médecin prescripteur est responsable de l'organisation de la perfusion à domicile et doit donner son accord sur la procédure de perfusion à domicile. L'infirmier(-ère) à domicile effectuera l'ensemble des étapes de perfusion au domicile du patient selon la procédure validée par le médecin.

Pour les patients jugés éligibles au traitement à domicile sur la base des premiers critères décrits ci-dessus, d'autres critères devront être considérés afin de s'assurer que les perfusions de NEXVIADYME® pourront être réalisées en toute sécurité, fiabilité et efficacité au domicile du patient.

En principe, les instructions initiales et la formation de l'infirmier(-ère) à domicile seront données à l'hôpital et le degré d'assistance requis de l'infirmier(-ère) à domicile sera discuté et approuvé par le médecin prescripteur, le patient et/ou l'aidant.

a. Le patient

Critères généraux

- Le patient et/ou l'aidant **doivent avoir reçu de la part du médecin prescripteur les informations nécessaires sur le traitement qui sera administré à domicile, les risques auxquels il est associé** (comme les réactions d'hypersensibilité et erreurs médicamenteuses) **et l'assistance médicale mise à disposition**, et doivent consentir à l'administration à domicile de ce traitement.
- Le patient et/ou l'aidant **comprennent ce qu'est la maladie de Pompe, sont capables d'identifier des effets indésirables liés au traitement comme les réactions d'hypersensibilité et les erreurs médicamenteuses** et comprennent la procédure à suivre, le cas échéant.
- **Le domicile doit être adapté à un traitement par perfusion à domicile** ; cela implique notamment un environnement propre, l'électricité et l'eau courante, une ligne téléphonique, un réfrigérateur et un espace dédié pour stocker NEXVIADYME® et le matériel de perfusion.

- Le patient doit avoir été **informé que les perfusions devront toujours être administrées en présence d'une personne adulte**, à savoir un(e) infirmier(-ère) à domicile et/ou un aidant convenablement formé à la gestion des réactions associées à la perfusion (RAP).

Critères médicaux

- Le patient doit, tant sur le **plan physique que mental**, être en mesure de recevoir des perfusions à domicile. La décision d'administrer NEXVIADYME® à domicile relève de la responsabilité du médecin prescripteur.
- Le patient **doit disposer d'un accès veineux périphérique ou d'un dispositif d'accès veineux central permettant une perfusion adéquate**.

b. Le médecin prescripteur

Le médecin prescripteur **est responsable de l'initiation de toutes les démarches administratives** autorisant les autres intervenants (patient et/ou aidant, infirmier(-ère) à domicile et pharmacie) à agir.

- **Le médecin prescripteur est responsable de la détermination de la dose et du débit de perfusion.** Le débit de perfusion de NEXVIADYME® toléré par le patient, lorsque celui-ci était traité dans un cadre contrôlé (par exemple, en milieu hospitalier ou dans un autre établissement approprié aux soins ambulatoires), ne devra pas être modifié lors du passage à domicile à moins que cela ne soit nécessaire pour des raisons de tolérance.
- **Une prémédication** (par exemple : antihistaminiques, paracétamol, ibuprofène, corticostéroïdes) **doit être fournie sur la base d'une prescription spécifique au patient**, si celui-ci en recevait une en milieu hospitalier ou dans un autre établissement approprié aux soins ambulatoires. Ce traitement devra rester inchangé lors du passage à domicile sauf, si pour des raisons médicales le médecin prescripteur décide de le modifier.
- **Un traitement d'urgence** devra être disponible et fourni sur la base d'une prescription spécifique au patient en cas de survenue de réactions graves/sévères à la perfusion.
- Le médecin prescripteur **s'assurera de l'existence d'un moyen de communication rapide et fiable** afin de répondre en urgence si un avis médical immédiat s'avérait nécessaire.

- **En cas de patient présentant des réactions indésirables, le médecin prescripteur devra immédiatement être contacté.** Le médecin prescripteur jugera si les perfusions ultérieures devront être administrées en milieu hospitalier ou dans un autre cadre approprié aux soins ambulatoires jusqu'à ce qu'un tel événement indésirable ne soit plus présent.
- **Le suivi régulier des perfusions à domicile du patient** relève de la responsabilité du médecin prescripteur.
- **Le calendrier et le suivi des perfusions** relèvent de la responsabilité du médecin prescripteur et de l'infirmier(-ère) à domicile.

c. L'infirmier(-ère) à domicile

L'infirmier(-ère) à domicile assurera **un rôle de coordination** entre le médecin prescripteur et le patient et/ou l'aidant dans l'organisation du traitement à domicile, et établira avec le médecin prescripteur, le patient et/ou l'aidant, le niveau d'assistance requis pour de l'administration du traitement.

- L'infirmier(-ère) est convenablement formé(e) à l'administration de NEXVIADYME®, et aux événements indésirables susceptibles de survenir (y compris les événements indésirables graves tels que les réactions anaphylactiques) et aux actions à mettre en œuvre le cas échéant.
- L'infirmier(-ère) **suivra scrupuleusement la procédure de préparation et d'administration** de NEXVIADYME®, telle que décrite dans ce guide.
- L'infirmier(-ère) respectera scrupuleusement la dose et le débit de perfusion de NEXVIADYME® prescrits par le médecin prescripteur.
- **Le calendrier et le suivi des perfusions** relèvent de la responsabilité du médecin prescripteur et de l'infirmier(-ère) à domicile.
- **Un traitement doit être disponible pour répondre à une situation d'urgence, si nécessaire. En cas de survenue d'une RAP, l'infirmier(-ère) devra interrompre la perfusion, téléphoner au médecin prescripteur et/ou appeler le numéro national d'urgence. Il/elle fera de même si une RAP survient peu après la fin de la perfusion. Toute RAP devra être déclarée ultérieurement par l'infirmier(-ère) à domicile ou le médecin prescripteur (voir section 6).**

3. Administration de NEXVIADYME®

Les instructions relatives à la reconstitution, la dilution et l'administration de NEXVIADYME® figurent dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)¹. La présente rubrique en fournit une description détaillée.

a. Prescription

La dose de NEXVIADYME® à administrer, le volume nécessaire à la reconstitution, le débit de perfusion, la prémédication, le traitement d'urgence à utiliser ainsi que toute adaptation seront déterminés par le médecin prescripteur.

b. Matériel

Les médicaments et le matériel nécessaires au traitement à domicile sont les suivants et seront fournis sur prescription appropriée, généralement par l'hôpital/pharmacie :

- Flacons de NEXVIADYME®, poudre pour solution à diluer pour perfusion, (100 mg par flacon) à conserver au réfrigérateur à une température comprise entre +2 et +8°C ;
- Eau pour préparations injectables (eau ppi). 10,0 ml par flacon de NEXVIADYME® à reconstituer ;
- 1 poche de solution injectable de glucose à 5% pour une administration en IV, dont le volume est adapté à la dose à administrer (voir tableau 1) ;
- 1 poche de solution injectable de glucose à 5% pour le rinçage de la ligne de perfusion après administration de la perfusion ;
- Solution antiseptique type chlorhexidine alcoolique (70 %) à 0,5 % ;
- Nombre approprié de seringues de 10, 20 et 50 mL, selon la dose de NEXVIADYME® à administrer ;
- Aiguilles hypodermiques stériles (calibre 20G). Prévoir 2 aiguilles pour 4 flacons.
- Filtre en ligne de 0,2 µm à faible fixation protéique ;
- Matériel pour l'installation d'une voie veineuse périphérique ou d'une voie veineuse centrale ;

- Matériel nécessaire pour la perfusion intraveineuse respectant les conditions d'hygiène et d'asepsie ainsi que les règles d'élimination des déchets.
- Prémédication (le cas échéant) ;
- Traitement d'urgence.

c. Préparation

Les patients présentant une maladie sous-jacente aiguë au moment de la perfusion de NEXVIADYME® semblent présenter un risque plus élevé de RAP. Ainsi, l'infirmier(-ère) en charge de la perfusion doit vérifier l'état clinique du patient avant de commencer la préparation de NEXVIADYME®.

Avant de commencer la perfusion, vérifier le pouls, la pression artérielle, la fréquence respiratoire et la température du patient.

Avant la reconstitution, il est également recommandé d'installer une voie veineuse (cathéter veineux périphérique), ou de connecter à la voie veineuse centrale du patient, afin que NEXVIADYME® puisse être administré immédiatement après sa reconstitution.

- Vérifier que le nombre de flacons nécessaires à la perfusion est correct.

Le nombre de flacons à reconstituer est déterminé en fonction du poids individuel du patient et de la dose recommandée de 20 mg/kg ou 40 mg/kg.

Poids du patient (kg) x dose (mg/kg) = dose du patient (en mg).

Dose du patient (en mg) divisée par 100 mg/flacon = nombre de flacons à reconstituer.

Si le nombre de flacons comprend une fraction, arrondissez au nombre entier supérieur.

Exemple : Poids du patient (16 kg) x dose (20 mg/kg) = dose du patient (320 mg). 320 mg divisés par 100 mg/flacon = 3,2 flacons ; il faut donc reconstituer 4 flacons. Exemple : Poids du patient (16 kg) x dose (40 mg/kg) = dose du patient (640 mg). 640 mg divisés par 100 mg/flacon = 6,4 flacons ; il faut donc reconstituer 7 flacons

- Trente minutes environ avant de procéder à la préparation, retirer le nombre requis de flacons de NEXVIADYME® du réfrigérateur afin de les laisser revenir à température ambiante.

- Vérifier la date de péremption mentionnée en bas de la boîte de chaque flacon (ne pas utiliser NEXVIADYME® si la date limite d'utilisation est expirée).

d. Reconstitution

Une technique aseptique doit être utilisée pendant la reconstitution.

- Retirer le capuchon du flacon de NEXVIADYME®.
- Désinfecter le bouchon en caoutchouc du flacon de NEXVIADYME® avec une solution antiseptique type chlorhexidine alcoolique puis laisser sécher à l'air libre.
- Prélever le volume (mL) requis d'eau ppi dans la seringue.
Chaque flacon doit être reconstitué en injectant lentement 10,0 mL d'eau ppi dans chaque flacon. Chaque flacon contient 100 mg/10 mL (10 mg/mL).
- Ne pas injecter directement l'eau ppi sur la poudre pour éviter la formation de mousse. Pour ce faire, injecter l'eau ppi au goutte à goutte le long de la paroi intérieure du flacon.
- Incliner le flacon et le remuer doucement par mouvement de rotation pour dissoudre la poudre lyophilisée. Ne pas retourner, ni faire tourner, ni secouer le flacon.
- De petites bulles peuvent apparaître après le mélange. Laisser la solution reposer quelques minutes afin de permettre la disparition de toute bulle et de garantir la reconstitution correcte de la poudre.
- Répéter l'opération pour chaque flacon de NEXVIADYME®. Pour limiter le risque d'entailler le bouchon, changer d'aiguilles tous les 4 flacons.
- Les flacons reconstitués doivent faire l'objet d'une inspection visuelle immédiate afin de détecter toute particule ou coloration anormale. Si, lors d'une inspection immédiate, des particules sont observées ou si la solution a une coloration anormale, le médicament reconstitué ne doit pas être utilisé.
- Après reconstitution, il est recommandé de diluer rapidement les flacons pour limiter la formation de particules protéiques au cours du temps.

Pour des raisons d'asepsie, **le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement**. S'il n'est pas dilué immédiatement, les durées et conditions de conservation du produit avant dilution relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à 2-8°C.

e. Dilution

La solution reconstituée doit être diluée dans une solution de glucose à 5% jusqu'à une concentration finale de 0,5 mg/mL à 4 mg/mL. Se référer au tableau 1, ci-dessous, concernant le volume total de perfusion recommandé en fonction du poids du patient.

- Désinfecter le capuchon d'une poche de solution de glucose à 5 % à l'aide de chlorhexidine alcoolique puis laisser sécher à l'air libre.
- Insérer l'aiguille dans le capuchon de la poche de perfusion et prélever un volume de solution de glucose à 5% égal au volume de la solution de NEXVIADYME® reconstituée à ajouter, soit 1 mL pour 10 mg de NEXVIADYME® prescrit.

Par exemple, si la dose prescrite à administrer est de 1 200 mg, le volume de NEXVIADYME® à diluer est de $1\ 200\ \text{mg} : 10\ \text{mg/mL} = 120\ \text{mL}$. Par conséquent, 120 mL doivent être prélevés de la poche de la solution de glucose à 5%.

- Injecter ensuite lentement la solution reconstituée de NEXVIADYME® directement dans la solution de glucose à 5% contenue dans la poche. Éviter de faire mousser ou d'agiter la poche de perfusion. L'introduction d'air dans la poche de perfusion doit être également évitée.
- Retourner doucement ou masser légèrement la poche de perfusion de façon à mélanger avec précaution cette solution de NEXVIADYME® diluée. Ne pas secouer ni agiter de façon excessive la poche de perfusion.

Tableau 1. Volumes de perfusion intraveineuse prévus pour l'administration de NEXVIADYME® en fonction du poids du patient à la dose de 20 et 40 mg/kg

Intervalle de poids du patient (kg)	Volume total de perfusion pour 20 mg/kg (mL)	Volume total de perfusion pour 40 mg/kg (mL)
1,25 to 5	50	50
5,1 to 10	50	100
10,1 to 20	100	200
20,1 to 30	150	300
30,1 to 35	200	400
35., to 50	250	500
50,1 to 60	300	600
60,1 to 100	500	1 000
100,1 to 120	600	1 200
120,1 to 140	700	1 400
140,1 to 160	800	1 600
160,1 to 180	900	1 800
180,1 to 200	1 000	2 000

Pour des raisons d'asepsie, **la solution doit être perfusée immédiatement après dilution**. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation du produit dilué avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à 2-8°C, suivies de 9 heures à température ambiante (jusqu'à 25°C) pour permettre la perfusion.

f. Administration

- Une fois la solution diluée de NEXVIADYME[®], fixer la tubulure à la poche de perfusion.
- Connecter un filtre en ligne de 0,2 µm à faible fixation protéique à la tubulure de perfusion

Cette étape permet d'éviter l'administration de particules introduites par inadvertance pendant la préparation de la dose IV.

Amorcer la ligne de perfusion avec la solution diluée de NEXVIADYME[®] par gravité et connecter la ligne de perfusion à la voie veineuse du patient.

La perfusion doit être administrée de manière progressive en fonction de la réponse et du confort du patient. Il est recommandé de commencer la perfusion à un débit initial de 1 mg/kg/heure et de l'augmenter progressivement toutes les 30 minutes en l'absence de signes de réactions associées à la perfusion (RAP), conformément au Tableau 2. Les signes vitaux doivent être contrôlés à chaque palier, avant d'augmenter le débit de perfusion.

Tableau 2 – Calendrier des débits de perfusion

Patient		Débit de perfusion (mg/kg/heure)					Durée approximative (h)
		Palier1	Palier2	Palier3	Palier4	Palier5	
LOPD		1	3	5 ^a	7 ^a	NA	4 à 5
IOPD	Schéma en 4 paliers	1	3	5	7	NA	7
	Schéma en 5 paliers	1	3	6	8	10 ^b	5

^aPour les patients atteints d'une forme tardive de la maladie de Pompe (LOPD) dont le poids corporel est compris entre 1,25 et 5 kg, un débit de perfusion maximal de 4,8 mg/kg/heure peut être appliqué.

^bPour les patients atteints d'IOPD dont le poids corporel est compris entre 1,25 et 5 kg, un débit de perfusion maximal de 9,6 mg/kg/heure peut être appliqué. Une fois la perfusion terminée, la ligne intraveineuse doit être rincée avec une solution de glucose à 5% au même débit puis la voie veineuse peut être retirée.

- NEXVIADYME[®] ne doit pas être perfusé dans la même ligne intraveineuse que d'autres médicaments.

La dose de NEXVIADYME[®], le débit de perfusion, ainsi que toute modification, seront déterminés par le médecin prescripteur. Le traitement ne doit pas être modifié dans le cadre du domicile, sauf si cela est médicalement justifié par le médecin prescripteur.

4. Prise en charge des réactions associées à la perfusion (RAP)

a. Identification des signes et symptômes liés aux RAP

Une RAP est définie comme tout évènement indésirable (EI) survenant pendant la perfusion ou au cours des heures qui la suivent et évalué comme potentiellement relié à l'administration du produit.

Dans les études cliniques avec NEXVIADYME[®], il a été signalé que les RAP pouvaient apparaître à tout moment pendant et/ou dans les quelques heures suivant la perfusion de NEXVIADYME[®] et étaient plus fréquentes avec des débits de perfusion plus élevés.

Des réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylactique, ont également été rapportées chez des patients traités par NEXVIADYME[®].

Le tableau 3 illustre les signes et symptômes observés des réactions d'hypersensibilité/anaphylactiques. Veuillez consulter la section 4 du RCP pour obtenir des informations complètes sur la sécurité de NEXVIADYME[®]¹.

Tableau 3. Signes et symptômes de RAP/d'hypersensibilité/réactions anaphylactiques observés

Respiratoires	Cardio-vasculaires	Gastro-intestinal	Cutanés	Système nerveux	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Yeux	Musculo-squelettique
-Détresse respiratoire -Toux -Bruit de respiration anormaux -Baisse de la saturation en oxygène	-Tachycardie -Bouffées vasomotrices -Hypertension	-Nausée -Diarrhée -Vomissement -Gonflement des lèvres -Langue gonflée	-Prurit -Urticaire -Éruptions (rash) -Érythème -Hyperhidrose	-Étourdissements -Céphalée -Tremblements	-Gêne thoracique -Frissons -Fatigue -Syndrome pseudo-grippal -Douleur	-Hyperémie oculaire	-Douleurs aux extrémités

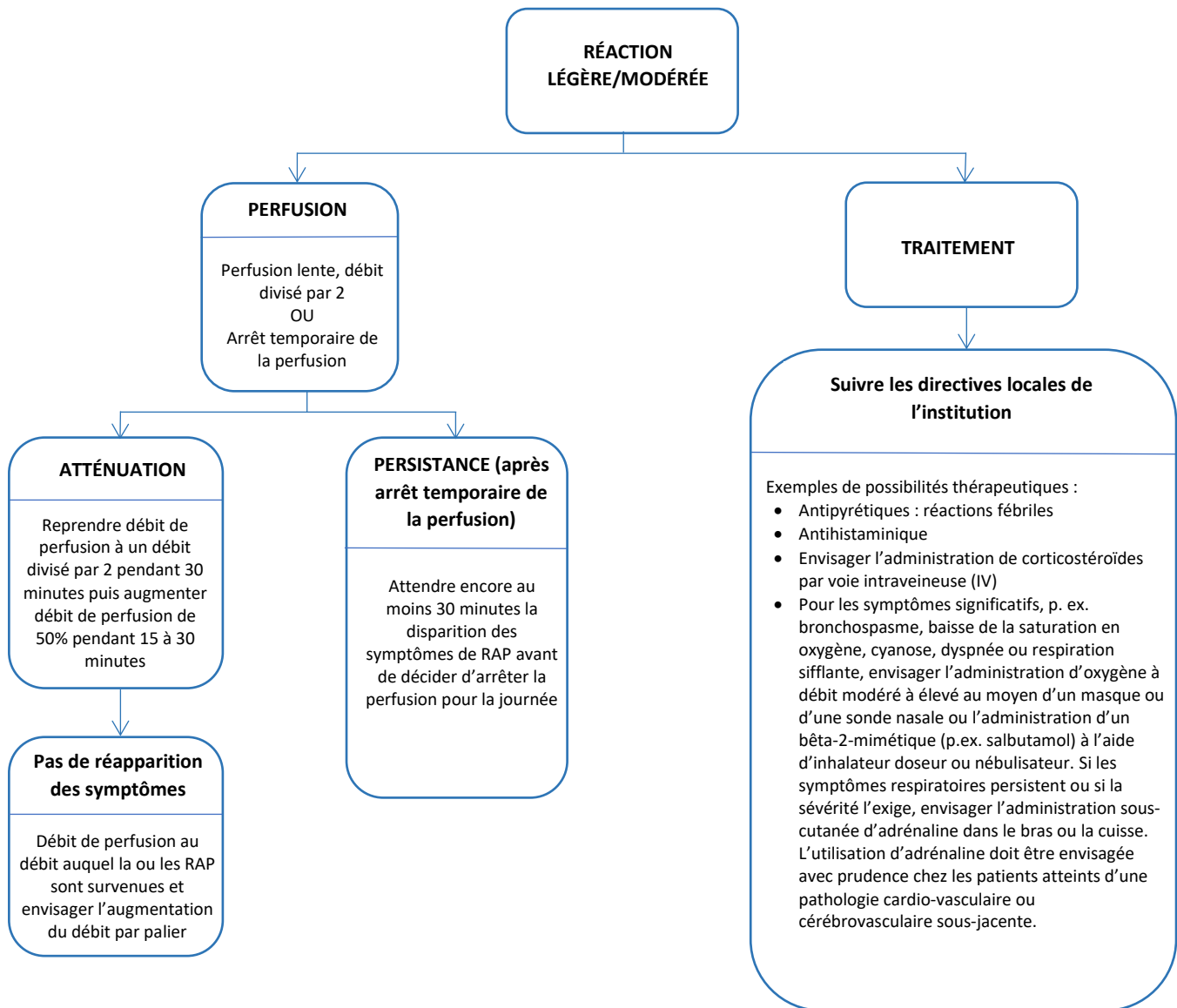
- Les patients souffrant d'une maladie sous-jacente aiguë au moment de la perfusion de NEXVIADYME® semblent être plus à risque de présenter une RAP.
- Les patients atteints de la maladie de Pompe à un stade avancé peuvent présenter des atteintes de la fonction cardiaque et respiratoire, ce qui peut les prédisposer à un risque plus élevé de complications sévères dues aux RAP.
- Des antihistaminiques, des antipyrétiques et/ou des corticostéroïdes peuvent être administrés pour prévenir ou réduire les RAP. Cependant, les RAP peuvent toujours survenir chez les patients ayant auparavant reçu une prémédication.

b. Gestion clinique des réactions indésirables

Si le patient présente des RAP, y compris les réactions d'hypersensibilité et anaphylactique, pendant la perfusion à domicile, le processus de perfusion doit être immédiatement arrêté mais non retiré, et un traitement médical approprié doit être mis en place si nécessaire. Veuillez consulter les schémas des conduites à tenir en cas de RAP présentés en figures 1 et 2, à titre d'exemple.

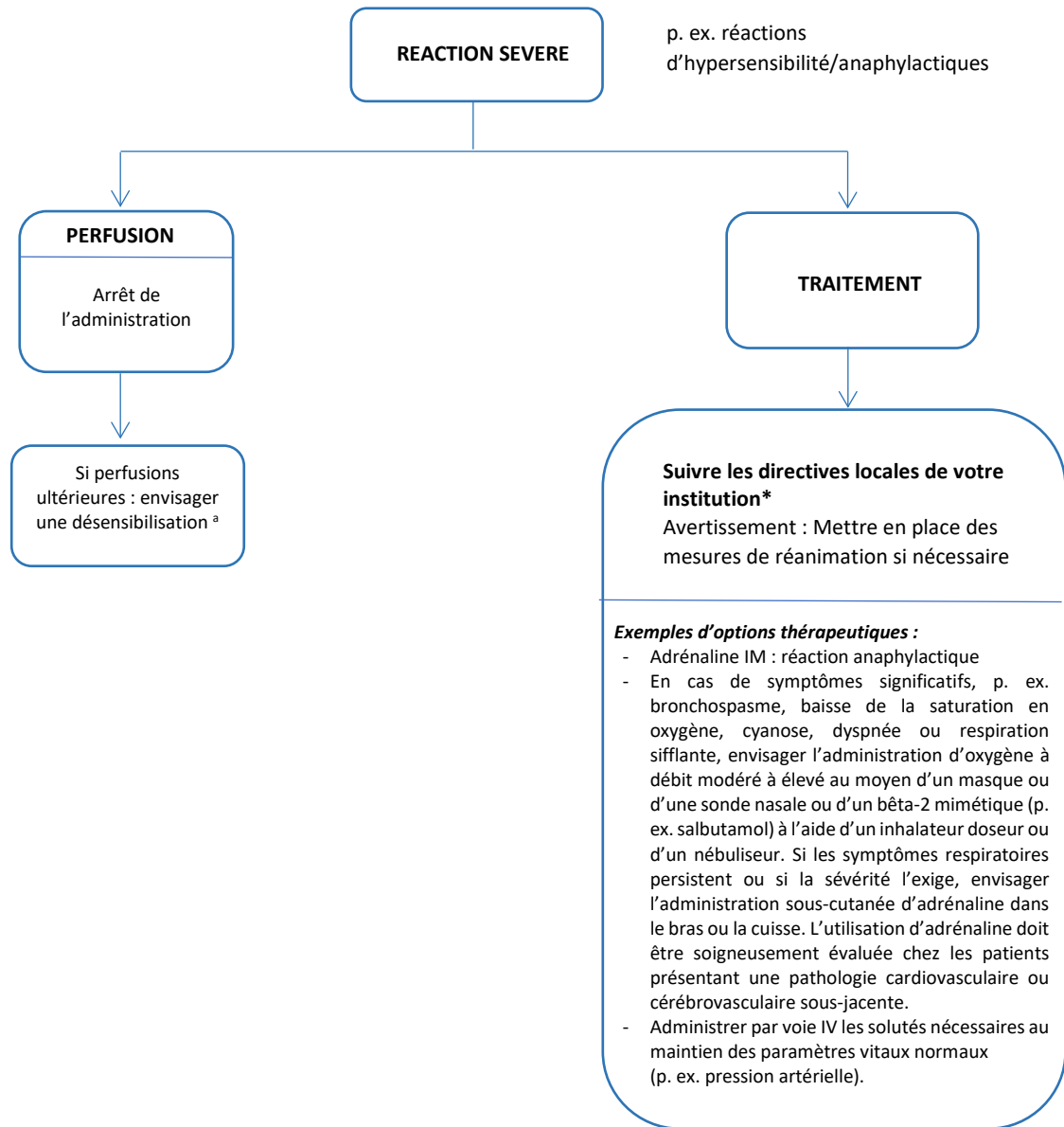
Les perfusions ultérieures doivent être effectuées dans un hôpital ou dans un cadre approprié de soins ambulatoires jusqu'à ce qu'une telle réaction indésirable ne soit plus présente. La dose et le débit de perfusion ne doivent pas être modifiés sans consulter le médecin prescripteur.

Figure 1. Prise en charge clinique des réactions légères à modérées



**Les contre-indications doivent toujours être évaluées en regard des bénéfices ou de la nécessité d'utiliser l'adrénaline comme mesure susceptible de sauver des vies en cas de réactions anaphylactiques engageant en jeu le pronostic vital.*

Figure 2. Prise en charge clinique des réactions sévères



*Les contre-indications doivent toujours être évaluées en fonction des bénéfices ou de la nécessité d'utiliser l'adrénaline comme mesure susceptible de sauver des vies en cas de réactions anaphylactiques mettant en jeu le pronostic vital.

^aContacter le service Pharmacovigilance pour obtenir des directives pour la désensibilisation.

5. Déclaration des évènements indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité

Par ailleurs, nous vous invitons à signaler également tout effet indésirable survenu durant l'utilisation de NEXVIADYME® au Service de Pharmacovigilance de Sanofi en nous contactant :

Sanofi Winthrop Industrie

82 Avenue Raspail - 94250 Gentilly

0 800 394 000  (métropole)

0 800 626 626  (DROM-COM)

+33 1 57 63 23 23 (appel depuis l'étranger)

Formulaire de contact : <https://www.sanofimedicalinformation.com>

Si le patient se rend compte qu'une erreur a été commise lors de la préparation et/ou de l'administration du médicament, lui ou l'infirmier(-ère) à domicile devra en informer le médecin prescripteur afin que celui-ci détermine ce qu'il convient de faire. Toute erreur médicamenteuse fera, de la part du médecin prescripteur, l'objet d'une notification spontanée au Service de Pharmacovigilance de Sanofi.

Pour une information complète, veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit sur la base de données publique des médicaments <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou sur le site de l'Agence européenne des médicaments: <https://www.ema.europa.eu>