

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lyfnua 45 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder gefapixantcitrat svarende til 45 mg gefapixant.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet)

Lyserøde, 10 mm runde og konvekse tabletter præget med "777" på den ene side og uden prægning på den anden side.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Lyfnua er indiceret til voksne til behandling af refraktær eller uforklarlig kronisk hoste.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Den anbefalede dosis af gefapixant er en 45 mg tablet oralt to gange dagligt med eller uden mad.

#### *Glemte dosis*

Patienterne skal instrueres i, at hvis de glemmer en dosis, skal de springe den glemte dosis over og derefter tage næste dosis som planlagt. Patienterne må ikke tage en dobbeltdosis ved næste administration eller tage mere end den ordinerede dosis.

#### Særlige populationer

#### *Ældre (≥ 65 år)*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Det er kendt, at gefapixant hovedsageligt udskilles via nyrerne. Da det er mere sandsynligt, at ældre patienter har nedsat nyrefunktion, kan risikoen for bivirkninger ved gefapixant være større hos disse patienter. Der bør udvises forsigtighed ved den indledende doseringsfrekvens.

#### *Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er nødvendig hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), der ikke kræver dialyse. Dosis skal reduceres til en 45 mg tablet en gang dagligt.

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion

(eGFR  $\geq$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Der er ikke tilstrækkelige data til en doseringsanbefaling hos patienter med terminal nyresygdom, der kræver dialyse (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Patienter med nedsat leverfunktion er ikke undersøgt. Dosisjustering anbefales dog ikke, da hepatisk metabolisering er en mindre eliminationsvej for gefapixant (se pkt. 5.2).

#### *Pædiatrisk population*

Det er ikke relevant at anvende Lyfnua hos den pædiatriske population (under 18 år) til indikationen refraktær eller uforklarlig kronisk hoste.

#### Administration

Oral anvendelse.

Tabletterne skal synkes hele og kan tages med eller uden mad. Patienterne skal instrueres i ikke at knække, knuse eller tygge tabletterne.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Obstruktiv søvnapnø

Hos patienter med moderat til alvorlig obstruktiv søvnapnø (OSA, n=19), som ikke bruger positivt luftvejstryk (PAP), var gefapixant 180 mg dagligt ved sengetid associeret med en lavere gennemsnitlig SaO<sub>2</sub> og en højere gennemsnitlig andel af tid med SaO<sub>2</sub> < 90 % over alle søvnstadier sammenlignet med placebo. Den kliniske relevans af disse fund for brugen af 45 mg gefapixant to gange dagligt hos patienter med refraktær kronisk hoste (RCC) eller uforklarlig kronisk hoste (UCC) med komorbid OSA er ikke kendt. Til patienter med OSA skal der overvejes passende behandling af OSA, inden initiering af behandling med gefapixant.

#### Overfølsomhed

Gefapixant indeholder en sulfonamid-del, men anses for at være en non-sulfonylarylamid. Gefapixant er ikke blevet undersøgt hos patienter med overfølsomhedsreaktioner over for sulfonamid i anamnesen, og derfor kan en krydsreaktion (krydsallergi) ved overfølsomhed over for sulfonamid ikke udelukkes. Gefapixant skal bruges med forsigtighed hos patienter med kendt overfølsomhed over for sulfonamider.

#### Akut infektion i de nedre luftveje

Behandling med gefapixant skal evalueres og bør være individuelt tilpasset hos patienter, som udvikler en akut infektion i de nedre luftveje (se pkt. 5.1).

#### Smagsrelaterede bivirkninger

Smagsrelaterede bivirkninger blev rapporteret med hyppigheden ”meget almindelig” i kliniske studier. Hos de fleste patienter forsvandt disse bivirkninger kort tid efter seponering af gefapixant (mediantid på 5 dage). Hos nogle få patienter var disse bivirkninger vedvarende i mere end et år efter seponering (se pkt. 4.8).

#### Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Baseret på *in vitro*-studier (se pkt. 5.2) blev der udført relevante kliniske interaktionsstudier, og ingen klinisk betydningsfuld interaktion blev identificeret.

##### Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af gefapixant til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Lyfnua undgås under graviditeten og hos kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

##### Amning

De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyreforsøg viser, at gefapixant udskilles i mælk (se pkt. 5.3).  
En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med Lyfnua skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

##### Fertilitet

Der foreligger ingen data om gefapixants indvirkning på fertilitet hos mennesker. Der sås ingen indvirkning på parring eller fertilitet hos rotter i behandling med gefapixant (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Gefapixant påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. I individuelle tilfælde kan der opstå svimmelhed efter administration af gefapixant, som kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Opsummering af sikkerhedsprofilen

De hyppigst indberettede bivirkninger var dysgeusi (41 %), ageusi (15 %) og hypogeusi (11 %).

##### Bivirkningstabel

Gefapixants sikkerhed blev vurderet i 2 kliniske fase III-studier (COUGH-1 og COUGH-2), der inkluderede i alt 1.369 patienter, som blev behandlet med gefapixant (15 mg eller 45 mg to gange dagligt) (se pkt. 5.1). Varigheden af eksponering for gefapixant var 52 uger.

Bivirkninger, som er rapporteret med gefapixant fra kliniske studier, er angivet i tabellen nedenfor ud fra MedDRA-systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som: Meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), Almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), Ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), Sjældent ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og Meget sjældent ( $< 1/10.000$ ).

**Tabel 1: Bivirkninger**

Systemorganklasse	Bivirkninger
<b>Infektioner og parasitære sygdomme</b>	
Almindelig	Infektion i de øvre luftveje
<b>Metabolisme og ernæring</b>	
Almindelig	Nedsat appetit
<b>Nervesystemet</b>	
Meget almindelig	Dysgeusi*, Ageusi, Hypogeusi
Almindelig	Smagsforstyrrelser, Svimmelhed
<b>Luftveje, thorax og mediastinum</b>	
Almindelig	Hoste**, Oropharyngeal smerte
<b>Mave-tarm-kanalen</b>	
Almindelig	Kvalme, Diarré, Mundtørhed, Øget spyttsekretion, Øvre abdominalsmerter, Dyspepsi, Oral hypoæstesi, Oral paræstesi
<b>Psykiske forstyrrelser</b>	
Almindelig	Insomni
<b>Nyrer og urinveje</b>	
Ikke almindelig	Urinvejssten, Nyresten, Blæresten

\*Dysgeusi blev almindeligvis rapporteret som bitter smag, metallisk smag eller salt smag.

\*\*Hoste inkluderer rapporteringer om 'forværring', 'eksacerbation', 'tiltagende hoste' eller 'øget' hostetendens.

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### *Smagsrelaterede bivirkninger*

Størstedelen af patienterne med smagsrelaterede bivirkninger (dysgeusi, ageusi, hypogeusi og smagsforstyrrelser) oplevede indtræden af bivirkninger inden for 9 dage efter påbegyndelse af gefapixant; størstedelen var lette (65 %) til moderate (32 %) i sværhedsgrad. Resolution af de smagsrelaterede bivirkninger fandt sted hos 96 % af patienterne, hvor 25 % rapporterede resolution ved eller før sidste dosis gefapixant. Smagsrelaterede bivirkninger var vedvarende i mere end et år efter seponering hos 1,6 % (7/447) af patienterne i gruppen med gefapixant og 12,8 % (6/47) af patienterne i placebogruppen. Bivirkninger, der resulterede i seponering af behandlingen, forekom hos 22 % af patienterne, der fik gefapixant. De hyppigst rapporterede bivirkninger, der førte til seponering af behandlingen, var dysgeusi (9 %) og ageusi (4 %).

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

I et klinisk studie med 8 raske forsøgspersoner, der fik gefapixant 1.800 mg to gange dagligt (40 gange den anbefalede humane dosis) i op til 14 dage, blev der fundet krystaller bestående af gefapixant i urinen. Der blev ikke observeret tegn på skade på nyrer eller urinveje.

Der blev ikke rapporteret bivirkninger ved tilfælde af overdosering i fase III-studierne.

I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges for bivirkninger, og der skal iværksættes passende understøttende foranstaltninger. Gefapixant fjernes delvist ved hæmodialyse.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre hostestillende midler, ATC-kode: R05DB29.

#### Virkningsmekanisme

Gefapixant er en selektiv antagonist for P2X3-receptoren. Gefapixant har også aktivitet over for P2X2/3-receptorsubtypen. P2X3-receptorer er ATP-afhængige ionkanaler, der findes i de sensoriske C-fibre i vagusnerven i luftvejene. C-fibre aktiveres som respons på inflammation eller kemiske lokalirriterende stoffer. ATP frigives fra slimhindeceller i luftvejene ved inflammatoriske tilstande. Binding af ekstracellulær ATP til P2X3-receptorer opfattes som et skadesignal af C-fibre. Aktivering af C-fibre starter en hosterefleks, hvilket føles som hostetrang hos patienten. Blokade af ATP, der signalerer gennem P2X3-receptorer, reducerer kraftig aktivering af sansenerverne og kraftig hoste fremkaldt af ekstracellulær ATP.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

Lyfnuas virkning ved behandling af refraktær eller uforklarlig hoste blev undersøgt i 2 52-ugers, randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterstudier hos voksne med enten refraktær eller uforklarlig kronisk hoste. Refraktær kronisk hoste (RCC) blev defineret som hoste forbundet med en komorbid tilstand (f.eks. astma, gastroøsofageal reflukssygdom eller øvre luftvejs-hoste-syndrom (*upper airway cough syndrome*)), der var vedvarende på trods af passende behandling af den komorbide tilstand. Uforklarlig kronisk hoste (UCC) blev defineret som hoste, der ikke var forbundet med en komorbid tilstand på trods af omfattende klinisk udredning.

Det primære formål med begge fase III-studier var at vurdere Lyfnuas virkning med hensyn til at reducere 24-timers hostehyppighed i forhold til placebo. De sekundære formål var reduktion i hostehyppighed i vågen tilstand og hoste-specifik livskvalitet. I begge studier blev patienterne randomiseret til enten 2 daglige doser af Lyfnua 45 mg, 15 mg eller placebo. Den primære virkningsperiode for COUGH-1 (NCT03449134) var 12 uger efterfulgt af en blindet forlængelsesperiode på 40 uger. Den primære virkningsperiode for COUGH-2 (NCT03449147) var 24 uger efterfulgt af en blindet forlængelsesperiode på 28 uger.

Patienterne, der deltog i COUGH-1 og COUGH-2, var aktuelt ikke-rygere, ikke i behandling med angiotensinconverterende enzym (ACE)-hæmmere, diagnosticeret med RCC eller UCC og havde haft kronisk hoste i mere end 1 år. De fleste patienter var kvinder (75 %), kaukasere (80 %) og fra Europa (53 %) med en gennemsnitsalder på 58 år (interval fra 19 til 89), og 7 % af patienterne var ældre end 75 år. I alt var 61,5 % af patienterne diagnosticeret med RCC, 38,5 % med UCC og den gennemsnitlige varighed af kronisk hoste var 11 år.

#### *Hostehyppighed*

I COUGH-1 og COUGH-2 viste patienter, der blev behandlet med Lyfnua 45 mg to gange dagligt, en signifikant reduktion i 24-timers hostehyppighed sammenlignet med placebo (tabel 2). Reduktionen i

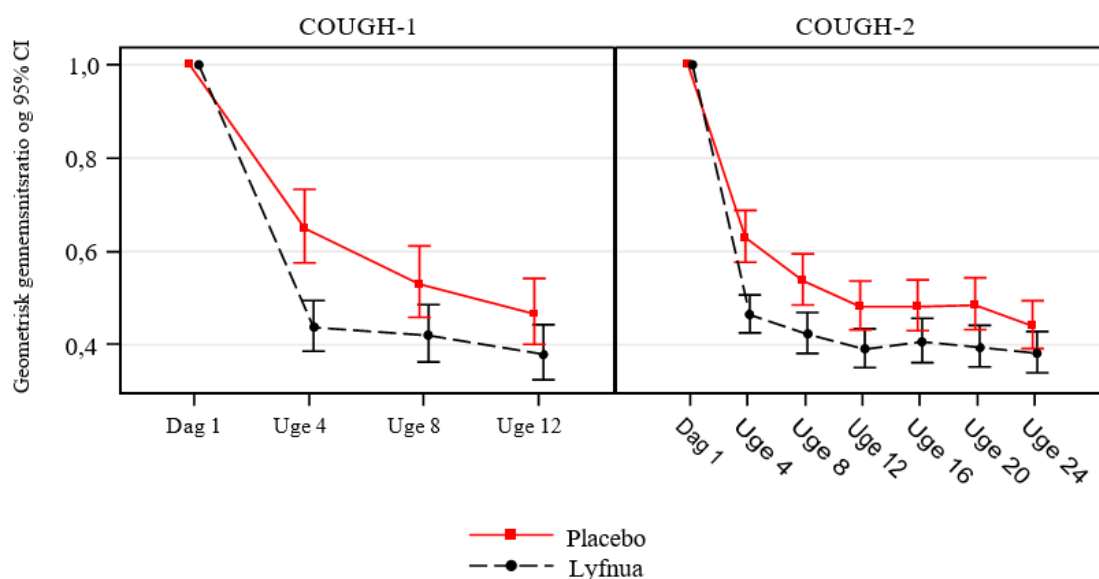
24-timers hostehyppighed blev observeret ved uge 4 og var vedvarende gennem den primære virkningsperiode (12 uger i COUGH-1 og 24 uger i COUGH-2, figur 1).

Gruppen med gefapixant 15 mg to gange dagligt viste ikke en signifikant reduktion i 24-timers hostehyppighed i nogle af studierne.

**Tabel 2: Resultater vedrørende 24-timers hostehyppighed for Lyfnua 45 mg to gange dagligt (COUGH-1 og COUGH-2)**

	COUGH-1		COUGH-2	
	Lyfnua	Placebo	Lyfnua	Placebo
N	243	243	439	435
<b>Primært virkningsendepunkt</b>				
<b>24-timers hostehyppighed (host pr. time)</b>				
<i>Baseline</i> (geometrisk gennemsnit)	18,24	22,83	18,55	19,48
Uge 12 (COUGH-1) eller uge 24 (COUGH-2) (geometrisk gennemsnit)	7,05	10,33	6,83	8,34
Uge 12 (COUGH-1) eller uge 24 (COUGH-2) (%-reduktion fra <i>baseline</i> )	-61,35	-54,77	-63,17	-57,19
Reduktion i forhold til placebo (%-reduktion og 95 % CI) <sup>†</sup>	-18,52 (-32,76; -1,28)		-13,29 (-24,74; -0,10)	
p-værdi	0,036		0,048	
N = Antal deltagere inkluderet i analysen. CI = Konfidensinterval. <sup>†</sup> Manglende <i>baseline</i> -værdier blev beregnet på basis af køn og region, efterfulgt af multipel beregning af manglende data (m = 50 beregnede datasæt) for alle opfølgingsbesøg med behandling, køn, region og de andre opfølgingsbesøg som kovariater. Efter beregning blev der foretaget en kovariansanalyse (ANCOVA)-model på det interessante tidspunkt med justering for kovariaterne behandling, <i>baseline</i> , køn og region.				

**Figur 1: Analyse af 24-timers hostehyppighed over tid for Lyfnua 45 mg to gange dagligt (COUGH-1 og COUGH-2)**



#### Hoste-specifik livskvalitet

COUGH-2 blev specifikt designet til at vurdere indvirkningen af Lyfnua på hoste-specifik livskvalitet i forhold til placebo målt ved *Leicester Cough Questionnaire* (LCQ) (mulig score fra 3 til 21, hvor højere score indikerer en bedre livskvalitet). En stigning på  $\geq 1,3$  point fra *baseline* i den samlede score på LCQ blev defineret som klinisk betydningsfuld. I COUGH-2 var sandsynligheden for en klinisk betydningsfuld forbedring i hoste-specifik livskvalitet signifikant højere i behandlingsgruppen med Lyfnua 45 mg end hos placebogruppen målt ved uge 24 (se tabel 3).

**Tabel 3: Hoste-specifik livskvalitet for Lyfnua 45 mg to gange dagligt (COUGH-2): Andelen af patienter med en stigning på  $\geq 1,3$  point fra *baseline* i den samlede score på LCQ ved uge 24**

	Lyfnua	Placebo
N	439	435
Responderende* (%)	75,7	68,1
Estimeret <i>odds ratio versus placebo</i> (95% CI) <sup>†</sup>	1,46 (1,07; 1,99)	
Estimeret <i>difference</i> <sup>†</sup> <i>versus placebo</i> (95% CI) <sup>††</sup>	7,63 (1,34; 13,76)	
p-værdi <sup>†</sup>	0,016	

N = Antal forsøgspersoner med tilgængelige data ved uge 24.  
 \* Procent responderende ved uge 24. Antallet af responderende blev udregnet ved at tage gennemsnittet over multiple beregninger. Der var ca. henholdsvis 332 og 296 responderende i armen med Lyfnua og placeboarmen.  
 CI = Konfidensinterval. LCQ = *Leicester Cough Questionnaire*.  
<sup>†</sup>Manglende *baseline*-værdier blev beregnet på basis af køn og region, efterfulgt af multipel beregning af manglende data (m = 50 beregnede datasæt) for alle opfølgingsbesøg med behandling, køn, region og de andre opfølgingsbesøg som kovariater. Efter beregning blev der foretaget logistisk regression på de dikotomiserede scorer på det interessante tidspunkt med justering for kovariaterne behandling, samlet (kontinuerlig) score på LCQ ved *baseline*, køn og region.  
<sup>††</sup>Baseret på *bootstrap*-metoden.

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Lyfnua (gefapixant) i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af uforklarlig eller kronisk refraktær hoste (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).



## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Gefapixants farmakokinetik blev undersøgt hos raske voksne og hos voksne med RCC eller UCC og var sammenlignelig mellem de to populationer. Gennemsnitlig plasma AUC ved *steady-state* og maksimal koncentration ( $C_{\max}$ ) er 4.144 ng time/ml og 531 ng/ml med gefapixant 45 mg to gange dagligt. *Steady-state* opnås inden for 2 dage med et akkumuleringsforhold på 1,4 til 1,5 gange.

### Absorption

Efter oral administration af gefapixant lå tiden til at nå den maksimale plasmakoncentration ( $T_{\max}$ ) mellem 1 til 4 timer. Eksponeringsstigninger er dosisproportionale efter flere doser op til 300 mg to gange dagligt. Den absorberede fraktion af gefapixant er mindst 78 %.

### *Indvirkning af mad*

Oral administration af en enkeltdosis af gefapixant 50 mg sammen med et standard fedtrigt eller kalorierigt måltid havde ingen indvirkning på AUC eller  $C_{\max}$  af gefapixant i forhold til fastende tilstand.

### Fordeling

Baseret på farmakokinetiske populationsanalyser er det gennemsnitlige fordelingsvolumen ved *steady-state* estimeret til 138 l efter oral administration af en 45 mg dosis.

*In vitro* udviser gefapixant lav plasmaproteinbinding (55 %) og har en blod-til-plasma ratio på 1:1. Baseret på non-kliniske studier har gefapixant lav CNS-penetration.

### Biotransformation

Hepatisk metabolisering er en mindre eliminationsvej for gefapixant, herunder oxidering og glukuronidering. Efter oral administration af [ $^{14}\text{C}$ ] gefapixant blev 14 % af den administrerede dosis genfundet i urin og fæces som metabolitter. Uomdannet gefapixant er den største lægemiddelrelaterede komponent i plasma (87 %), og hver cirkulerende metabolit udgjorde mindre end 10 % af den samlede påviste radioaktivitet.

### Elimination

Renal udskillelse er den største eliminationsvej for gefapixant og involverer både passiv renal filtrering og aktive transportmekanismer. Gefapixant er genfundet i urin som moderstof (~64 %) eller metabolitter (~12 %), og resten er fundet i fæces som moderstof (~20 %) eller metabolitter (~2 %). Aktiv renal sekretion er estimeret til at udgøre  $\leq 50$  % af den samlede elimination. *In vitro* er gefapixant et substrat for MATE1-, MATE2K-, P-gp- og BCRP-transportører. Gefapixant har en terminal halveringstid ( $t_{1/2}$ ) på 6-10 timer.

### Særlige populationer

#### *Nedsat nyrefunktion*

Renal udskillelse er den primære eliminationsvej for gefapixant. Let eller moderat nedsat nyrefunktion (eGFR  $\geq 30$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>) havde ingen klinisk betydningsfuld indvirkning på eksponeringen af gefapixant.

I en farmakokinetisk populationsanalyse med patienter med refraktær eller uforklarlig kronisk hoste forventedes gefapixants AUC og  $C_{\max}$  at stige med henholdsvis 89 % og 54 % hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (eGFR  $< 30$  ml/minut/1,73 m<sup>2</sup>) sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. Dosisjustering anbefales for at opretholde en lignende systemisk eksponering hos patienter med normal nyrefunktion (se pkt. 4.2).

### *Nedsat leverfunktion*

Hepatisk metabolisering er en mindre eliminationsvej. Størstedelen af en oral dosis er genfundet som uændret moderstof i urinen (64 %) eller fæces (20 %). Der blev ikke udført et dedikeret studie med forsøgspersoner med nedsat leverfunktion, fordi nedsat leverfunktion sandsynligvis ikke har en klinisk betydningsfuld indvirkning på eksponeringen (se pkt. 4.2).

### *Virkning af alder, legemsvægt, køn, etnicitet og race*

Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse havde alder, legemsvægt, køn, etnicitet og race ingen klinisk betydningsfuld indvirkning på gefapixants farmakokinetik.

### Lægemiddelinteraktioner

#### *Andre lægemidlers indvirkning på gefapixants farmakokinetik*

Hepatisk metabolisering er en mindre eliminationsvej for gefapixant, og potentialet for klinisk betydningsfulde lægemiddelinteraktioner er lav for gefapixant administreret sammen med hæmmere eller induktorer af cytokrom P450 (CYP) eller uridin 5'-diphosphoglukuronsyre glukuronosyltransferase (UGT)-enzymer.

Samtidig anvendelse af en protonpumpehæmmer, omeprazol, havde ingen klinisk betydningsfuld indvirkning på gefapixants farmakokinetik.

Baseret på *in vitro*-studier er gefapixant et substrat for efflukstransportører *multidrug* og toxin ekstrusion 1 (MATE1), MATE2K, P-glykoprotein (P-gp) og brystcancer-resistent protein (BCRP). I et klinisk fase I-studie fik en enkeltdosis af MATE1/MATE2K-hæmmeren pyrimethamin AUC for gefapixant til at stige med 24 %, hvilket ikke er klinisk betydningsfuldt, og det påvirkede ikke gefapixants  $C_{max}$ .

#### *Gefapixants indvirkning på andre lægemidlers farmakokinetik*

Baseret på *in vitro*-studier er gefapixants potentiale for at være årsag til CYP-hæmning eller induktion lav, og derfor er det usandsynligt, at gefapixant vil påvirke CYP-medieret metabolisering af andre lægemidler.

Gefapixant er en hæmmer af MATE1, MATE2K og organisk anion-transport-polypeptid 1B1 (OATP1B1) og OATP1B3 *in vitro*. Risikoen for en klinisk betydningsfuld lægemiddelinteraktion via hæmning af disse transportører er dog lav for gefapixant 45 mg administreret to gange dagligt. Den kliniske relevans af *in vitro*-hæmning af organisk kation-transportør 1 (OCT1) af gefapixant er ikke klarlagt. I et klinisk fase I-studie påvirkede flere doser af gefapixant 45 mg ikke eksponeringen for OATP1B-substratet pitavastatin.

## **5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

### Toksicitet efter gentagne doser

Krystaller i urinen forekom hos laboratoriedyr doseret med gefapixant, og størstedelen af krystallerne i urinen blev bekræftet at bestå af gefapixant.

I et 6-måneders toksicitetsstudie med gentagne doser hos rotter blev der observeret mikroskopiske ændringer i nyrene (udspilet tubulus på grund af tilstedeværelse af krystallinsk materiale, degenerering af epitelceller i tubulushinderne og inflammation i interstitium), urinlederen (dilation og inflammation) og blæren (transitionalcelle hyperplasi) ved en eksponering, der var 9 gange eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede maksimumdosis hos mennesker (MRHD).

I et 9-måneders toksicitetsstudie med gentagne orale doser hos hunde blev der observeret krystaller i urinen og mikroskopisk observation af fokal, minimal tubulær degenerering, inklusive periodisk kortikal tubulus hos en hanhund ved en eksponering, der var 35 gange eksponeringen hos mennesker ved MRHD.

## Karcinogenicitet

Karcinogenicitetsstudier hos rotter (2 års varighed) og rasH2 transgene mus (6 måneders varighed) med gefapixant viste ingen tegn på karcinogent potentiale (ingen behandlingsrelaterede tumorer) ved eksponeringer op til 9 gange (rotter) og 4 gange (mus) eksponeringen ved MRHD.

## Mutagenicitet

Gefapixant var ikke genotoksisk i en gruppe *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, inklusive mikrobiel mutagenese, kromosomafvigelse i humane perifere lymfocytter i blodet og i *in vivo* mikronukleus test med rotter.

## Reproduktionstoksicitet

I reproduktionsstudier med dyr viste oral administration af gefapixant til drægtige rotter og kaniner under organogenese perioden ingen tegn på teratogenicitet eller embryo-føtal dødelighed ved eksponeringer (AUC), der var 6 gange (rotter) og 34 gange (kaniner) eksponeringen ved MRHD. En mindre reduktion i rottefostervægt, som var forbundet med maternel toksicitet, blev observeret ved eksponering på cirka 11 gange eksponeringen ved MRHD.

Studier med drægtige rotter og kaniner viste, at gefapixant overføres til fosteret via placenta med føtale plasmakoncentrationer på op til 21 % (rotter) og 25 % (kaniner) af de koncentrationer, der er observeret hos moderdyrene på dag 20 i drægtighedsperioden.

I et diegivningsstudie blev gefapixant udskilt i mælken hos diegivende rotter ved oral administration (op til 9 gange eksponeringen ved MRHD) på dag 10 i diegivningsperioden, med mælkekonzentrationer på 4 gange af de plasmakoncentrationer, der er observeret hos moderdyrene 1 time efter dosering på dag 10 i diegivningsperioden.

Der var ingen indvirkning på fertilitet, parringspræstation eller tidlig fosterudvikling, da gefapixant blev administreret til hun- og hanrotter op til 9 gange eksponeringen ved MRHD.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletterne

Silica, kolloid vandfri (E551)  
Crospovidon (E1202)  
Hydroxypropylmethylcellulose (E464)  
Magnesiumstearat (E470b)  
Mannitol (E421)  
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)  
Natriumstearylfumarat

#### Filmovertræk

Hydroxypropylmethylcellulose (E464)  
Titandioxid (E171)  
Triacetin (E1518)  
Rød jernoxid (E172)  
Carnaubavoks (E903)

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

3 år

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Uigennemsigtig hvid PVC/PE/PVdC blister dækket med gennemtrykkelig aluminiumsfolie. Pakninger med 28, 56 og 98 filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede blistre (14 tabletter pr. blister) og multipakninger indeholdende 196 (2 pakninger med 98) filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede blistre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1613/001  
EU/1/21/1613/002  
EU/1/21/1613/003  
EU/1/21/1613/004

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

{MM/ÅÅÅÅ}

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særligt som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lyfnua 45 mg filmovertrukne tabletter  
gefapixant

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 45 mg gefapixant (som citrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmovertrukne tabletter  
56 filmovertrukne tabletter  
98 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1613/001 (28 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/21/1613/002 (56 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/21/1613/003 (98 filmovertrukne tabletter)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Lyfnua 45 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (MED BLUE BOX)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lyfnua 45 mg filmovertrukne tabletter  
gefapixant

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 45 mg gefapixant (som citrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Multipakning: 196 (2 pakninger a 98) filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1613/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Lyfnua 45 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**INDRE KARTON TIL MULTIPAKNING (UDEN BLUE BOX)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lyfnua 45 mg filmovertrukne tabletter  
gefapixant

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder 45 mg gefapixant (som citrat).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

98 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning, som ikke må sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/21/1613/004

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Lyfnua 45 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lyfnua 45 mg tabletter  
gefapixant

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

MSD

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**



## Indlægsseddel: Information til patienten

### Lyfnua 45 mg filmovertrukne tabletter gefapixant

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lyfnua
3. Sådan skal du tage Lyfnua
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Lyfnua indeholder det aktive stof gefapixant.

Lyfnua er et lægemiddel, der anvendes til voksne mod kronisk hoste (hoste, som varer længere end 8 uger) og:

- hosten forsvinder ikke selv efter brug af andre lægemidler eller
- årsagen til hosten er ukendt.

Det aktive stof i Lyfnua, gefapixant, blokerer virkningen af de nerver, som udløser unormal hoste.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Lyfnua

##### Tag ikke Lyfnua

- hvis du er **allergisk** over for gefapixant eller et af de øvrige indholdsstoffer i Lyfnua (angivet i punkt 6).

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før og mens du tager Lyfnua, hvis du:

- er **allergisk** over for lægemidler indeholdende sulfonamid
- har **søvnapnø** – hvor din vejrtrækning stopper og starter, mens du sover
- udvikler **en akut infektion i lunger / nedre luftveje (f.eks. lungebetændelse eller bronkitis)**
- oplever **ændret smagssans, tab af smagssans eller at være mindre i stand til at smage**, som fortsætter selv efter, at du er holdt op med at tage Lyfnua

### **Børn og unge**

Giv ikke dette lægemiddel til børn og unge under 18 år. Det skyldes, at lægemidlet ikke er undersøgt i denne aldersgruppe.

### **Brug af andre lægemidler sammen med Lyfnua**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

### **Graviditet og amning**

Det er ukendt, om Lyfnua kan skade dit ufødte barn. Derfor er det bedst at undgå at tage Lyfnua, hvis du er gravid.

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Dyreforsøg har vist, at Lyfnua kan udskilles i modermælk. En risiko for din baby kan ikke udelukkes. Du og din læge skal sammen beslutte, om du skal tage Lyfnua eller amme.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Du kan føle dig svimmel efter at have taget Lyfnua. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du føler dig svimmel.

### **Lyfnua indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Lyfnua**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

### **Så meget skal du tage**

Den anbefalede dosis af Lyfnua er:

- en 45 mg tablet to gange dagligt.

### **Voksne med nyreproblemer**

Din læge kan ændre, hvor meget og hvor ofte du tager Lyfnua, hvis:

- du har alvorligt nyresvigt og ikke er i dialyse.

### **Sådan skal du tage**

Slug tabletten hel. Du må ikke dele, knuse eller tygge tabletten.

Tabletten kan tages med eller uden mad.

### **Hvis du har taget for meget Lyfnua**

Kontakt straks lægen eller apotekspersonalet, hvis du har taget for meget Lyfnua.

### **Hvis du har glemt at tage Lyfnua**

Hvis du har glemt en dosis, så spring denne over og tag den næste dosis til den planlagte tid.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

### De mulige bivirkninger er:

**Meget almindelige** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- smagsforstyrrelser (såsom: metallisk, bitter eller saltet smag)
- nedsat smagssans
- tab af smagssans

**Almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- kvalme
- ting smager anderledes end de plejer
- hoste (forværret hoste, øget hostetendens)
- tør mund
- øvre luftvejsinfektion (en infektion i den øvre del af luftvejene, inklusive næse og svælg)
- diarré
- smerter i mund eller hals
- mindre appetit, end du plejer
- svimmelhed
- smerter i øvre del af maven
- fordøjelsesbesvær
- usædvanlig følelse i munden (f.eks. snurrende eller prikkende følelse)
- tab af følelse i munden
- øget spytproduktion
- insomni (søvnbesvær)

**Ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- blære-, urinvejs- eller nyresten

### Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på blister og karton efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Tag ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at emballagen er beskadiget eller viser tegn på anbrud.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Lyfnua indeholder:

- Aktivt stof: gefapixant Hver filmovertrukken tablet indeholder 45 mg gefapixant (som citrat).
- Øvrige indholdsstoffer: silica (kolloid vandfri) (E551), crospovidon (E1202), hypromellose (E464), magnesiumstearat (E470b), mannitol (E421), mikrokrySTALLINSK cellulose (E460), natriumstearylfumarat. Tabletterne er filmovertrukne med et overtræksmateriale med følgende indholdsstoffer: hypromellose (E464), titandioxid (E171), triacetin (E1518) og rød jernoxid (E172). Tabletterne er polerede med carnaubavoks (E903).

### Udseende og pakningsstørrelser

Lyfnua er en lyserød, rund og konveks tablet præget med 777 på den ene side og uden prægning på den anden side.

Lyfnua fås i hvide PVC/PE/PVdC blistre.

Lyfnua fås i pakninger med 28, 56 og 98 filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede blistre (14 tabletter pr. blister), multipakninger indeholdende 196 (2 pakninger a 98) filmovertrukne tabletter i ikke-perforerede blistre.

Ikke alle pakningstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem  
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

#### België/Belgique/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel. + 370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### Danmark

MSD Danmark ApS  
Tlf.: + 45 4482 4000  
dkmail@merck.com

#### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)  
medicalinformation.it@msd.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000  
(+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
dpoc\_austria@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: +40 21 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Tel: +386 1 5204 201  
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}.**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.