

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lyfnua 45 mg filmdrasjerte tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder gefapiksantsitrat tilsvarende 45 mg gefapiksant.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Rosa, 10 mm, rund og konveks tablett merket med «777» på den ene siden og umerket på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Lyfnua er indisert til voksne til behandling av refraktær eller uforklarlig kronisk hoste.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose av gefapiksant er én 45 mg tablett tatt oralt to ganger daglig med eller uten mat.

Glemt dose

Pasienter bør instrueres om at dersom de glemmer en dose, så skal de hoppe over den glemte dosen og fortsette med sin vanlige doseringsplan. Pasienter skal ikke doble den neste dosen eller ta mer enn det som er forskrevet.

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Gefapiksant er kjent for betydelig utskillelse i nyrene. Fordi det er mer sannsynlig at eldre pasienter har nedsatt nyrefunksjon, kan risiko for bivirkninger av gefapiksant være økt hos disse pasientene. Forsiktighet bør utvises ved initiell doseringsfrekvens.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er nødvendig hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/minutt/1,73 m²) som ikke trenger dialyse. Dosen bør reduseres til én 45 mg tablett en gang daglig.

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR \geq 30 ml/minutt/1,73 m²). Det finnes ikke tilstrekkelige data hos pasienter med terminal nyresykdom som trenger dialyse til å gi doseanbefalinger (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med nedsatt leverfunksjon er ikke undersøkt. Ettersom metabolisering i lever utgjør en mindre andel av eliminasjonen av gefapikisant er ikke dosejustering anbefalt (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Lyfnua i den pediatrike populasjonen (under 18 år) for indikasjonen refraktær eller uforklarlig kronisk hoste.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tablettene skal svelges hele og kan tas med eller uten mat. Pasienter skal instrueres til å ikke dele, knuse eller tygge tablettene.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Obstruktiv søvnapné

Hos pasienter med moderat til alvorlig obstruktiv søvnapné (OSA, n=19), som ikke brukte positivt luftveistrykk (PAP), ble gefapikisant 180 mg daglig ved leggetid sett i sammenheng med lavere gjennomsnittlig SaO₂ (oksygenmetning i arterieblod) og en høyere gjennomsnittlig andel tid med SaO₂ < 90 % på tvers av alle søvnstadier sammenlignet med placebo. Klinisk relevans av disse funnene for bruk av 45 mg gefapikisant to ganger daglig hos pasienter med refraktær kronisk hoste (RKH) eller uforklarlig kronisk hoste (UKH) med komorbid OSA er ikke kjent. For pasienter med OSA bør adekvat behandling av OSA vurderes før oppstart med gefapikisant.

Hypersensitivitet

Gefapikisant inneholder en sulfonamidgruppe, men er ansett å være en ikke-sulfonylarylamid.

Gefapikisant er ikke undersøkt hos pasienter med tidligere hypersensitivitet for sulfonamid.

Krysshypersensitivitet med sensitivitet for sulfonamid kan derfor ikke utelukkes. Gefapikisant skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent hypersensitivitet for sulfonamider.

Akutt infeksjon i nedre luftveier

Behandling med gefapikisant skal vurderes og tilpasses hos pasienter som utvikler en akutt infeksjon i nedre luftveier (se pkt. 5.1).

Smaksrelaterte bivirkninger

Smaksrelaterte bivirkninger ble rapportert som svært vanlige i kliniske studier. Hos de fleste pasientene ble disse bivirkningene borte etter avsluttet behandling med gefapikisant (median tid 5 dager). Hos noen få pasienter vedvarte disse bivirkningene i mer enn et år etter avsluttet behandling (se pkt. 4.8).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Basert på *in vitro*-studier (se pkt. 5.2), ble relevante kliniske interaksjonsstudier utført og ingen interaksjoner av klinisk betydning ble identifisert.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen data fra bruk av gefapiksant hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduktiv toksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Lyfnua under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av gefapiksant i morsmelk (se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning nytten amming har for barnet og nytten behandlingen har for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Lyfnua skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data på effekten av gefapiksant på fertilitet. Hos rotter var det ingen effekt på parring eller fertilitet ved behandling med gefapiksant (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Gefapiksant har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. I enkelte tilfeller kan svimmelhet oppstå etter administrering av gefapiksant, noe som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene var dysgeusi (41 %), ageusi (15 %) og hypogeusi (11 %).

Bivirkningstabell

Sikkerheten til gefapiksant ble vurdert i 2 kliniske fase 3-studier (COUGH-1 og COUGH-2), som inkluderte totalt 1369 pasienter behandlet med gefapiksant (15 mg eller 45 mg to ganger daglig) (se pkt. 5.1). Varigheten av eksponeringen til gefapiksant var 52 uker.

Bivirkningene rapportert med gefapiksant i kliniske studier er listet opp i tabellen under etter MedDRA organklasser og frekvens. Frekvensene er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), uvanlige ($\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 1: Bivirkninger

Organklasser	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Vanlige	Infeksjon i øvre luftveier
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommers	
Vanlige	Nedsatt appetitt
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Dysgeusi* Ageusi Hypogeusi
Vanlige	Smaksforstyrrelse Svimmelhet
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Vanlige	Hoste** Orofaryngeal smerte
Gastrointestinale sykdommer	
Vanlige	Kvalme Diaré Munntørrhet Økt spyttsekresjon Smerter i øvre abdomen Dyspepsi Oral hypoestesi Oral parestesi
Psykiatriske lidelser	
Vanlige	Insomni
Sykdommer i nyre og urinveier	
Mindre vanlige	Urinstein Nyrestein Blærestein

*Dysgeusi var vanligvis rapportert som bitter smak, metallisk smak eller saltsmak.

**Hoste inkluderer rapporter med «forverring», «økning» eller «økt» hoste.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Smaksrelaterte bivirkninger

De fleste pasientene med smaksrelaterte bivirkninger (dysgeusi, ageusi, hypogeusi og smaksforstyrrelse) opplevde at bivirkningene startet innen 9 dager etter oppstart med gefapiksant. De fleste var milde (65 %) til moderate (32 %) i intensitet. De smaksrelaterte bivirkningene opphørte hos 96 % av pasientene, og 25 % rapporterte at bivirkningene opphørte samtidig med eller før siste dose med gefapiksant. Smaksrelaterte bivirkninger vedvarte i mer enn et år etter avsluttet behandling hos 1,6 % (7/447) av pasientene i gruppen som fikk gefapiksant og hos 12,8 % (6/47) av pasientene i gruppen som fikk placebo. Bivirkninger som resulterte i at pasientene seponerte gefapiksant forekom hos 22 % av pasientene. De hyppigst rapporterte bivirkningene som førte til seponert behandling var dysgeusi (9 %) og ageusi (4 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I en klinisk studie hvor 8 friske frivillige fikk gefapiksant 1 800 mg to ganger daglig (40 ganger anbefalt human dose) i opptil 14 dager, ble det funnet krystaller bestående av gefapiksant i deltakernes urin. Det ble ikke sett noen tegn til skade i nyre eller urinveier.

I tilfeller av overdose som ble rapportert i løpet av fase 3-studiene ble det ikke rapportert noen bivirkninger.

Ved tilfelle av overdosering, observer pasienten for bivirkninger og iverksett understøttende tiltak. Gefapiksant fjernes delvis ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antitussiva, ATC-kode: R05D B29

Virkningsmekanisme

Gefapiksant er en selektiv antagonist av P2X3-reseptoren. Gefapiksant har også aktivitet mot subtypen P2X2/3-reseptor. P2X3-reseptorer er ATP-styrte ionekanaler som finnes på sensoriske C-fibre til vagusnerven i luftveiene. C-fibre aktiveres som respons til inflammasjon eller kjemiske irritanter. ATP frigjøres fra mukosaceller i luftveiene ved inflammasjon. Binding av ekstracellulær ATP til P2X3-reseptorer oppfattes av C-fibre som et signal på skade. Aktivisering av C-fibre, som oppfattes av pasienten som trang til å hoste, starter en hosterefleks. Blokkering av ATP-signalisering gjennom P2X3-reseptorer reduserer overdreven aktivisering av sensorisk nerve og overdreven hoste induisert av ekstracellulær ATP.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av Lyfnua for behandling av refraktær eller uforklarlig kronisk hoste ble undersøkt i to randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, multisenterstudier over 52 uker hos voksne med enten refraktær eller uforklarlig kronisk hoste. Refraktær kronisk hoste (RKH) var definert som hoste sett i sammenheng med en komorbid tilstand (f.eks. astma, gastroøsofagal reflukssykdom eller hostesyndrom i øvre luftveier) som vedvarte på tross av adekvat behandling av den komorbide tilstanden. Uforklarlig kronisk hoste (UKH) var definert som hoste som ikke var sett i sammenheng med en komorbid tilstand på tross av grundig klinisk vurdering.

Det primære målet for begge fase 3-studiene, var å vurdere effekten av Lyfnua med hensyn på å redusere 24-timers hostefrekvens sett i forhold til placebo. Reduksjon i hostefrekvens i våken tilstand og hostespesifikk livskvalitet var sekundære mål. I begge studier ble pasientene randomisert til dosering to ganger daglig av Lyfnua 45 mg, 15 mg eller placebo. Den primære effektperioden for COUGH-1 (NCT03449134) var 12 uker, etterfulgt av en blindet forlengelse på 40 uker. Den primære effektperioden for COUGH-2 (NCT03449147) var 24 uker, etterfulgt av en blindet forlengelse på 28 uker.

Pasienter som ble inkludert i COUGH-1 og COUGH-2 var nåværende ikke-røykere, ble ikke behandlet med angiotensinkonverterende enzym (ACE) -hemmere, var diagnostisert med RKH eller UKH og hadde hatt kronisk hoste i mer enn 1 år. De fleste pasientene var kvinner (75 %), hvite (80 %) og fra Europa (53 %) med en gjennomsnittsalder på 58 år (intervall 19 til 89) og 7 % av pasientene var eldre enn 75 år. Totalt 61,5 % av pasientene var diagnostisert med RKH, 38,5 % med UKH og gjennomsnittlig varighet av kronisk hoste var 11 år.

Hostefrekvens

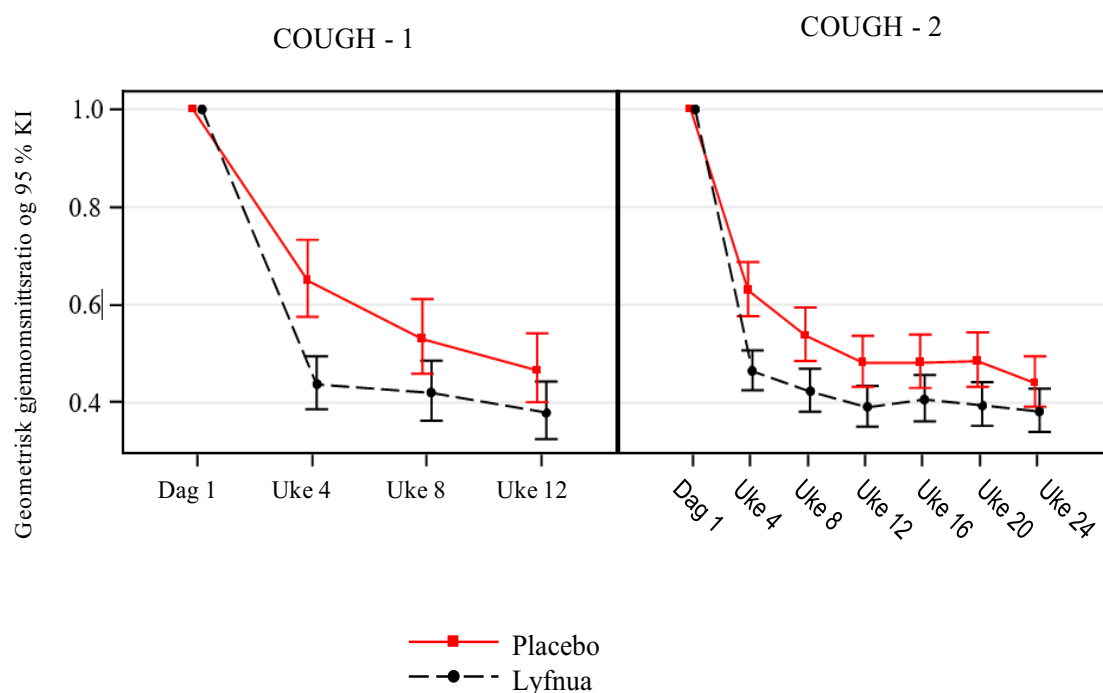
I COUGH-1 og COUGH-2 viste pasientene som ble behandlet med Lyfnua 45 mg to ganger daglig en signifikant reduksjon i 24-timers hostefrekvens sammenlignet med placebo (tabell 2). Reduksjonen i 24-timers hostefrekvens ble sett i uke 4 og vedvarte gjennom den primære effektperioden (12 uker i COUGH-1 og 24 uker i COUGH-2, figur 1).

Gruppen som fikk gefapiksan 15 mg to ganger daglig viste ingen signifikant reduksjon i 24-timers hostefrekvens i noen av studiene.

Tabell 2: Resultater av Lyfnua 45 mg gitt to ganger daglig (COUGH-1 og COUGH-2) på 24-timers hostefrekvens

	COUGH-1		COUGH-2	
	Lyfnua	Placebo	Lyfnua	Placebo
N	243	243	439	435
Primært effektendepunkt				
24-timers hostefrekvens (host per time)				
Baseline (geometrisk gjennomsnitt)	18,24	22,83	18,55	19,48
Uke 12 (COUGH-1) eller Uke 24 (COUGH-2) (geometrisk gjennomsnitt)	7,05	10,33	6,83	8,34
Uke 12 (COUGH-1) eller Uke 24 (COUGH-2) (%-reduksjon fra baseline)	-61,35	-54,77	-63,17	-57,19
Reduksjon sett i forhold til placebo (%-reduksjon og 95 % KI)†	-18,52 (-32,76; -1,28)		-13,29 (-24,74; -0,10)	
p-verdi	0,036		0,048	
N = Antall deltakere inkludert i analysen. KI = Konfidensintervall. †Manglende baselineverdier ble imputert basert på kjønn og region, etterfulgt av multippel imputering av manglende data (m = 50 imputerte datasett) for alle oppfølgingsbesøk. Behandling, kjønn, region og øvrige oppfølgingsbesøk ble brukt som kovariabler. Etter imputering ble det utført en kovariansanalyse (ANCOVA) på det aktuelle tidspunktet, justert for kovariablene behandling, baseline, kjønn og region.				

Figur 1: Analyse av 24-timers hostefrekvens over tid for Lyfnua 45 mg gitt to ganger daglig (COUGH-1 og COUGH-2)



Hostespesifikk livskvalitet

COUGH-2 var spesielt designet for å vurdere virkningen av Lyfnua på hostespesifikk livskvalitet sett i forhold til placebo, målt ved bruk av Leicester Cough Questionnaire (LCQ) (mulig score-intervall fra 3 til 21, hvor høyere score indikerte en bedre livskvalitet). En økning i LCQ total-score fra baseline på $\geq 1,3$ poeng var definert som av klinisk verdi. I COUGH-2 var sjansen for å få en forbedring i hostespesifikk livskvalitet av klinisk verdi, målt i uke 24, signifikant høyere for behandlingsgruppen som fikk Lyfnua 45 mg enn for gruppen som fikk placebo (se tabell 3).

Tabell 3: Hostespesifikk livskvalitet for Lyfnua 45 mg gitt to ganger daglig (COUGH-2): Andel pasienter med $\geq 1,3$ punktøkninger fra baseline i LCQ total-score ved uke 24

	Lyfnua	Placebo
N	439	435
Respondere* (%)	75,7	68,1
Estimert odds ratio vs. placebo (95 % KI) [†]	1,46 (1,07; 1,99)	
Estimert forskjell [†] vs. placebo (95 % KI) ^{††}	7,63 (1,34; 13,76)	
p-verdi [†]	0,016	
<p>N = Antall pasienter med tilgjengelige data i uke 24.</p> <p>* Prosent respondere i uke 24. Antall respondere ble beregnet ut fra gjennomsnittet av multipl imputering. Det var henholdsvis omtrent 332 og 296 respondere i gruppene som fikk Lyfnua og placebo.</p> <p>KI = Konfidensintervall. LCQ = Leicester Cough Questionnaire.</p> <p>[†]Manglende baselineverdier ble imputert basert på kjønn og region, etterfulgt av multipl imputering av manglende data (m = 50 imputerte datasett) for alle oppfølgingsbesøk. Behandling, kjønn, region og øvrige oppfølgingsbesøk ble brukt som kovariabler. Etter imputering ble det utført en logistisk regresjon på de dikotomiserte skårene på det aktuelle tidspunktet, justert for kovariablene behandling, baseline LCQ totalscore (kontinuerlig), kjønn og region.</p> <p>^{††}Basert på bootstrap-metoden.</p>		

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Lyfnua (gefapiksant) i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av uforklarlig eller kronisk refraktær hoste (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til gefapiksant ble undersøkt hos friske frivillige voksne og hos voksne med RKH eller UKH, og den var lignende i de to populasjonene. Gjennomsnittlig AUC i plasma og maksimal konsentrasjon (C_{\max}) ved steady-state er 4 144 ng·time/ml og 531 ng/ml ved behandling med gefapiksant 45 mg to ganger daglig. Steady-state oppnås innen 2 dager, med en akkumulasjonsratio på 1,4 til 1,5 ganger.

Absorpsjon

Etter oral administrering av gefapiksant varierte tiden til å oppnå maksimal plasmakonsentrasjon (T_{\max}) fra 1 til 4 timer. Økning i eksponering er doseproporsjonal etter gjentatt dosering opptil 300 mg to ganger daglig. Absorpsjonsfraksjonen for gefapiksant er minst 78 %.

Effekt av mat

Oral administrering av en enkeltdose med gefapiksant 50 mg sammen med et standard måltid med høyt fett- og kaloriinnhold, hadde ingen effekt på AUC eller C_{\max} til gefapiksant sett i forhold til fastende betingelser.

Distribusjon

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse er gjennomsnittlig tilsynelatende distribusjonsvolum ved steady-state estimert til 138 l etter oral administrasjon av en dose på 45 mg.

Gefapiksant viser lav plasmaproteinbinding (55 %) *in vitro*, og har en blod-til-plasma ratio på 1,1. Basert på prekliniske studier har gefapiksant lav CNS-penetrasjon.

Biotransformasjon

Metabolisme i lever utgjør en mindre andel av eliminasjonen av gefapiksant og involverer oksidasjon og glukuronidering. Etter oral administrering av [^{14}C] gefapiksant, ble 14 % av den administrerte dosen gjenfunnet som metabolitter i urin og avføring. Uforandret gefapiksant er den største legemiddelrelaterte komponenten i plasma (87 %) og hver sirkulerende metabolitt utgjorde mindre enn 10 % av den totale oppdagede radioaktiviteten.

Eliminasjon

Renal ekskresjon utgjør den største delen av eliminasjonen av gefapiksant, og involverer både passiv renal filtrasjon og aktive transportmekanismer. Gefapiksant gjenfinnes i urin som modersubstans (~64 %) eller metabolitter (~12 %), og resten gjenfinnes i avføring som modersubstans (~20 %) eller metabolitter (~2 %). Aktiv renal sekresjon er estimert å utgjøre ≤ 50 % av total eliminasjon. *In vitro* er gefapiksant et substrat av MATE1, MATE2K, P-gp og BCRP-transportører. Gefapiksant har en terminal halveringstid ($t_{1/2}$) på 6 – 10 timer.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Renal ekskresjon utgjør den største delen av eliminasjonen av gefapiksan. Mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon (eGFR \geq 30 ml/minutt/1,73 m²) har ingen effekt av klinisk betydning for eksponeringen av gefapiksan.

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse som inkluderte pasienter med refraktær eller uforklarlig kronisk hoste var gjennomsnittlig AUC og C_{max} for gefapiksan predikert å øke med henholdsvis 89 % og 54 % hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/minutt/1,73 m²), sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. For å opprettholde lignende systemisk eksponering som hos dem med normal nyrefunksjon, er dosejustering anbefalt (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Metabolisme i lever utgjør en liten andel av eliminasjonen. Det meste av en oral dose ble gjenfunnet som uendret modersubstans i urin (64 %) eller avføring (20 %). Det er ikke gjennomført noen dedikert studie hos pasienter med nedsatt leverfunksjon fordi det ikke er sannsynlig at nedsatt leversvikt vil ha noen effekt av klinisk betydning på eksponering (se pkt. 4.2).

Effekt av alder, kroppsvekt, kjønn, etnisitet og rase

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse har ikke alder, kroppsvekt, kjønn, etnisitet og rase noen effekt av klinisk betydning på farmakokinetikken til gefapiksan.

Legemiddelinteraksjoner

Effekt av andre legemidler på farmakokinetikken til gefapiksan

Metabolisme i lever er en liten eliminasjonsvei for gefapiksan, og potensialet for legemiddelinteraksjoner av klinisk betydning for gefapiksan gitt sammen med hemmere eller indukere av cytokrom P450 (CYP) eller uridin-5-difosfoglukuronsyreglukuronosyltransferase (UGT)-enzymer er lav.

Samtidig bruk av en protonpumpehemmer, omeprazol, hadde ingen effekt av klinisk betydning på farmakokinetikken til gefapiksan.

Basert på *in vitro*-studier er gefapiksan et substrat av efflukstransportørene multidrug og toksinekstrudering 1 (MATE1), MATE2K, P-glykoprotein (P-gp) og brystkreftresistensprotein (BCRP). I en klinisk fase 1-studie resulterte en enkeltdose med MATE1/MATE2K-hemmeren pyrimetamin i økt AUC for gefapiksan med 24 %, en mengde som ikke er av klinisk betydning, og det påvirket ikke C_{max} for gefapiksan.

Effekt av gefapiksan på farmakokinetikken til andre legemidler

Basert på *in vitro*-studier er gefapiksan sitt potensiale til å forårsake CYP-hemming eller -induksjon lav. Det er derfor lite sannsynlig at gefapiksan vil påvirke den CYP-medierte metabolismen til andre legemidler. *In vitro* er gefapiksan en hemmer av MATE1, MATE2K og organisk aniontransporterende polypeptid 1B1 (OATP1B1) og OATP1B3. Risiko for legemiddelinteraksjoner av klinisk betydning via hemming av disse transportørene er imidlertid lav for gefapiksan 45 mg gitt to ganger daglig. Klinisk relevans av at gefapiksan hemmet organisk kationtransportør 1 (OCT1) *in vitro* er ikke kjent. I en klinisk studie i fase 1, påvirket ikke flere doser gefapiksan 45 mg eksponeringen av OATP1B-substratet pitavastatin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatt dosering

Krystalluri forekom hos laboratoriedyr som fikk gefapiksan, og majoriteten av urinkrystallene ble bekreftet å bestå av gefapiksan.

I en seks måneder lang toksisitetstudie med gjentatt dosering av rotter ble det observert mikroskopiske forandringer i nyrene (utvidede tubuli som følge av tilstedeværelse av krystallinsk materiale, degenerering av epitelceller som kler tubuli og inflammasjon i interstitium), ureter (dilatasjon og inflammasjon) og blære (midlertidig cellehyperplasi) ble observert ved 9 ganger human eksponering ved maksimal anbefalt human dose (MAHD).

I en ni måneder lang toksisitetstudie med gjentatt oral dosering av hunder ble det observert krystaller i urinen, og mikroskopisk observasjon av fokal, minimal tubulær degenerering, som involverte sporadisk kortikale tubuli, ble observert hos en hannhund ved eksponering 35 ganger human eksponeringen ved MAHD.

Karsinogenitet

Karsinogenitetsstudier med gefapiksant hos rotter (2 års varighet) og rasH2-transgene mus (6 måneders varighet) viste ingen evidens av karsinogent potensiale (ingen behandlingsrelaterede tumorer) ved eksponering opptil 9 ganger (rotter) og 4 ganger (mus) eksponeringen ved MAHD.

Mutagenese

Gefapiksant var ikke genotoksisk i et batteri av *in vitro*- eller *in vivo* analyser, inkludert mikrobiell mutagenese, kromosomavvik i humane, perifere lymfocytter og i mikronukleus-test hos rotte *in vivo*.

Reproduksjonstoksitet

I reproduksjonsstudier på dyr viste oral administrering av gefapiksant til drektige rotter og kaniner under organogenesen ingen evidens for teratogenitet eller embryoføtal dødelighet ved eksponering (AUC) som var 6 ganger (rotter) og 34 ganger (kaniner) eksponeringen ved MAHD. Det ble observert en liten nedgang i føtal vekt hos rotte ved en eksponering omtrent 11 ganger eksponeringen ved MAHD. Dette som ble sett i sammenheng med maternell toksisitet.

Studier på drektige rotter og kaniner viste at gefapiksant overføres til fosteret via placenta, med føtale plasmakonsentrasjoner opptil 21 % (rotter) og 25 % (kaniner) av maternelle konsentrasjoner sett på dag 20 av svangerskapet.

I en die-studie ble gefapiksant utskilt i melk til diende rotter da det ble gitt oralt (opptil 9 ganger eksponeringen ved MAHD) på dag 10 av dieperioden. Konsentrasjonen i melk var 4 ganger konsentrasjonen i maternell plasmakonsentrasjon observert 1 time etter dosering på dag 10 av dieperioden.

Det var ingen effekt på fertilitet, utøvelse av parring eller tidlig embryonal utvikling da gefapiksant ble gitt til hann- eller hannrotter i doser opptil 9 ganger eksponeringen ved MAHD.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Silika, kolloidal vannfri (E551)
Krysspovidon (E1202)
Hypromellose (E464)
Magnesiumstearat (E470b)
Mannitol (E421)
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E460)
Natriumstearylfumarat

Filmdrasjering

Hypromellose (E464)
Titandioksid (E171)
Triacetin (E1518)
Jernoksid, rødt (E172)
Karnaubavoks (E903)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ugjennomsiktige hvite PVC/PE/PVdC blisterpakninger med gjennomtrykksfolie med aluminiumsførsegling.
Pakninger på 28, 56 og 98 filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte blisterpakninger (14 tabletter per brett) og flerpakninger som inneholder 196 (2 pakker med 98) filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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 MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: {DD måned ÅÅÅÅ}

10. OPPDATERINGSDATO

{MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon>

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lyfnua 45 mg filmdrasjerte tabletter
gefapikisant

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En filmdrasjert tablett inneholder 45 mg gefapikisant (som sitrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

lyfnua 45 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG FOR FLERPAKNING (MED BLÅ BOKS)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lyfnua 45 mg filmdrasjerte tabletter
gefapikisant

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En filmdrasjert tablett inneholder 45 mg gefapikisant (som sitrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Flerpakning: 196 (2 pakker med 98) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1613/004

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

lyfnua 45 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

INNERKARTONG FOR FLERPAKNING (MED BLÅ BOKS)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lyfnua 45 mg filmdrasjerte tabletter
gefapiksan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En filmdrasjert tablett inneholder 45 mg gefapiksan (som sitrat).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

98 filmdrasjerte tabletter. Del av en flerpakning som ikke kan selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1613/004

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

lyfnua 45 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lyfnua 45 mg tabletter
gefapikisant

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

MSD

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER <, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Lyfnua 45 mg filmdrasjerte tabletter gefapikisant

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Lyfnua er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Lyfnua
3. Hvordan du bruker Lyfnua
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Lyfnua
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Lyfnua er og hva det brukes mot

Lyfnua inneholder virkestoffet gefapikisant.

Lyfnua er et legemiddel til bruk hos voksne til behandling av kronisk hoste (hoste som varer i mer enn 8 uker) og:

- hosten blir ikke borte selv etter bruk av andre legemidler eller
- årsaken til hosten er ukjent.

Virkestoffet i Lyfnua, gefapikisant, blokkerer virkningen til nerver som fremmer unormal hoste.

2. Hva du må vite før du bruker Lyfnua

Bruk ikke Lyfnua

- dersom du er **allergisk** overfor gefapikisant eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før og mens du bruker Lyfnua hvis du:

- er **allergisk** mot legemidler som inneholder sulfonamid
- har **søvnapné** – når du stopper og starter å puste mens du sover
- utvikler **en akutt infeksjon i lungene / nedre luftveier (f.eks. lungebetennelse eller bronkitt)**
- opplever at **ting smaker annerledes, mister smakssansen** eller får **reduisert smakssans** som vedvarer selv etter at du har sluttet med Lyfnua

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år fordi legemidlet ikke har vært undersøkt i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Lyfnua

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Det er ukjent om Lyfnua kan skade det ufødte barnet. Det er derfor best å unngå å bruke Lyfnua hvis du er gravid.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Studier på dyr har vist at Lyfnua kan gå over i morsmelk. Risiko for barnet ditt kan ikke utelukkes. Du og legen din bør bestemme i fellesskap om du bør ta Lyfnua eller om du bør amme.

Kjøring og bruk av maskiner

Du kan føle deg svimmel etter å ha tatt Lyfnua. Hvis dette skjer skal du ikke kjøre bil eller bruke redskaper eller maskiner før svimmelheten er borte.

Lyfnua inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Lyfnua

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Den anbefalte dosen av Lyfnua er:

- en 45 mg tablett to ganger daglig.

Voksne med nyreproblemer

Det kan være at legen vil forandre hvor mye og hvor ofte du skal ta Lyfnua hvis:

- du har alvorlig nyresvikt og ikke får dialyse.

Hvordan du bruker Lyfnua

Svelg tablettene hel. Tabletten skal ikke deles, knuses eller tygges.

Du kan ta tablettene med eller uten mat.

Dersom du tar for mye av Lyfnua

Snakk med lege eller apotek med en gang hvis du har fått i deg for mye Lyfnua.

Dersom du har glemt å ta Lyfnua

Hvis du glemmer en dose, hopp over den dosen og ta neste dose til planlagt tidspunkt.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Mulige bivirkninger er:

Svært vanlige (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer)

- endret smakssans (f.eks. metallisk, bitter eller salt smak)
- nedsatt smakssans
- tap av smakssans

Vanlige (kan påvirke opptil 1 av 10 personer)

- føle seg uvel (kvalme)
- ting smaker annerledes enn tidligere
- hoste (forverret, økt)
- munntørhet
- infeksjon i øvre luftveier (inkludert nese og hals)
- diaré
- smerter i munn eller hals
- føle seg mindre sulten enn vanlig
- føle seg svimmel
- smerter i øvre del av magen
- fordøyelsesvansker
- uvanlig følelse i munnen (f.eks. prikkende følelse)
- tap av følelse i munnen
- økt spyttproduksjon
- søvnløshet (vanskeligheter med å sove)

Mindre vanlige (kan påvirke opptil 1 av 100 personer)

- blærestein, urinstein eller nyrestein

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Lyfnua

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på blisterarket og på kartongen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet har ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at pakningen er skadet eller viser tegn til å ha vært åpent.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Lyfnua

Virkestoff er gefapiksan. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 45 mg gefapiksan (som sitrat). Andre innholdsstoffer er silika (kollodial vannfri) (E551), kros повідon (E1202), hypromellose (E464), magnesiumstearat (E470b), mannitol (E421), mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), natriumstearylfumarat. Tablettene er filmdrasjerte med et drasjeringsmateriale som inneholder

følgende ingredienser: hypromellose (E464), titandioksid (E171), triacetin (E1518) og rødt jernoksid (E172). Tablettene er polert med karnubavoks (E903).

Hvordan Lyfnua ser ut og innholdet i pakningen

Lyfnua er en rosa, rund og konveks tablett merket med «777» på den ene siden og umerket på den andre siden.

Lyfnua er tilgjengelig i hvite blisterpakninger laget av PVC/PE/PVdC.

Lyfnua er tilgjengelig i pakninger på 28, 56 og 98 filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte blisterpakninger (14 tabletter per brett), flerpakninger som inneholder 196 (2 pakker med 98) filmdrasjerte tabletter i ikke-perforerte blisterpakninger.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.