

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lyfnua 45 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém citrato de gefapixant equivalente a 45 mg de gefapixant.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido)

Comprimido cor-de-rosa, de 10 mm, redondo e convexo marcado com “777” num lado e liso no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Lyfnua é indicado em adultos para o tratamento da tosse crónica refratária ou inexplicável.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de gefapixant é um comprimido de 45 mg tomado por via oral duas vezes por dia com ou sem alimentos.

Dose em falta

Os doentes devem ser informados que, caso se esqueçam de uma dose, devem ignorar a dose em falta e manter o horário regular. Os doentes não devem duplicar a sua próxima dose ou tomar mais do que a dose prescrita.

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos de idade)

Não são necessários ajustes de dose em doentes idosos (ver secções 5.1 e 5.2).

Sabe-se que gefapixant é substancialmente excretado pelo rim. Uma vez que os doentes idosos são mais propensos a ter uma função renal diminuída, o risco de reações adversas a gefapixant pode ser maior nestes doentes. Deve ter-se precaução com a frequência posológica inicial.

Compromisso renal

É necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal grave (eGFR < 30 ml/minuto/1,73 m²) que não necessitem de diálise. A dose deve ser reduzida para um comprimido de 45 mg tomado uma vez por dia.

Não é necessário qualquer ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado (eGFR ≥ 30 ml/minuto/1,73 m²). Os dados existentes em doentes com doença renal em estadio terminal que exigem diálise são insuficientes para fazer recomendações posológicas (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Os doentes com compromisso hepático não foram estudados. No entanto, uma vez que o metabolismo hepático é uma via de eliminação menor de gefapixant, não é recomendado ajuste de dose (ver secção 5.2).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de Lyfnua na população pediátrica (menores de 18 anos de idade) para a indicação de tosse crónica refratária ou inexplicável.

Modo de administração

Via oral.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e podem ser tomados com ou sem alimentos. Os doentes devem ser instruídos a não partir, esmagar ou mastigar os comprimidos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Apneia obstrutiva do sono

Em doentes com apneia obstrutiva do sono moderada a grave (AOS, n=19) que não utilizavam pressão positiva nas vias respiratórias (PAP), gefapixant 180 mg tomado diariamente ao deitar foi associado a uma média inferior de SaO₂ e a uma proporção de tempo média mais alta com SaO₂ < 90% em todas as fases do sono em comparação com placebo. Não é conhecida a relevância clínica destes resultados para a utilização de gefapixant 45 mg duas vezes por dia em doentes com tosse crónica refratária (RCC) ou tosse crónica inexplicável (UCC) com AOS concomitante. Para os doentes com AOS, deve ser considerado tratamento adequado para AOS antes de iniciar o tratamento com gefapixant.

Hipersensibilidade

Gefapixant contém uma porção sulfonamida mas é considerado uma não-sulfonilarilamina. Gefapixant não foi estudado em doentes com antecedentes de hipersensibilidade a sulfonamida, por isso, não pode ser excluída hipersensibilidade cruzada com hipersensibilidade a sulfonamida. Gefapixant deve ser utilizado com precaução em doentes com hipersensibilidade conhecida a sulfonamidas.

Infeção aguda das vias respiratórias inferiores

O tratamento com gefapixant deve ser avaliado e individualizado em doentes que desenvolvam uma infeção aguda das vias respiratórias inferiores (ver secção 5.1).

Reações adversas relacionadas com o paladar

As reações adversas relacionadas com o paladar foram notificadas muito frequentemente em estudos clínicos. Na maioria dos doentes, estas reações adversas resolveram-se pouco depois da descontinuação de gefapixant (tempo médio de 5 dias). Em alguns doentes, estas reações persistiram durante mais de um ano após descontinuação (ver secção 4.8).

Excipientes

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Com base em estudos *in vitro* (ver secção 5.2), foram realizados estudos de interação clínica relevantes e não foram identificadas interações clinicamente significativas.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados da utilização de gefapixant em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Lyfnua durante a gravidez e em mulheres com potencial de engravidar que não utilizem contraceção.

Amamentação

Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de gefapixant no leite (ver secção 5.3).

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Lyfnua tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados em humanos sobre o efeito de gefapixant na fertilidade. Em ratos, não houve qualquer efeito no acasalamento ou na fertilidade com o tratamento com gefapixant (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de gefapixant sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Em casos individuais, podem ocorrer tonturas após a administração de gefapixant, o que pode influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência foram disgeusia (41%), ageusia (15%) e hipogeusia (11%).

Lista tabelada de reações adversas

A segurança de gefapixant foi avaliada em dois estudos clínicos de fase III (COUGH-1 e COUGH-2) que incluíram um total de 1369 doentes tratados com gefapixant (15 mg ou 45 mg duas vezes por dia) (ver secção 5.1). A duração da exposição a gefapixant foi de 52 semanas.

As reações adversas notificadas com gefapixant obtidas a partir dos estudos clínicos estão listadas na tabela abaixo por classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA e por frequência. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) e muito raros ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1: Reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	Reações adversas
Infeções e infestações	
Frequentes	Infeção das vias respiratórias superiores
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes	Apetite diminuído
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes	Disgeusia*, Ageusia, Hipogeusia
Frequentes	Perturbação do paladar, Tonturas
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Frequentes	Tosse**, Dor orofaríngea
Doenças gastrointestinais	
Frequentes	Náuseas, Diarreia, Boca seca, Hipersecreção salivar, Dor no abdómen superior, Dispepsia, Hipoestesia oral, Parestesia oral
Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Insónia
Doenças renais e urinárias	
Pouco frequentes	Cálculo urinário, Nefrolitíase, Cálculo vesical

*A disgeusia foi frequentemente notificada como sabor amargo, sabor metálico ou sabor salgado.

**A tosse inclui notificações de “agravamento”, “exacerbação”, “aumento” ou tosse “aumentada”.

Descrição das reações adversas selecionadas

Reações adversas relacionadas com o paladar

A maioria dos doentes com reações adversas relacionadas com o paladar (disgeusia, ageusia, hipogeusia e perturbação do paladar) sentiram o aparecimento das reações adversas em 9 dias após o início de gefapixant; a maioria era de intensidade ligeira (65%) a moderada (32%). A resolução das reações adversas relacionadas com o paladar ocorreu em 96% dos doentes com 25% a notificar a resolução antes ou na última dose de gefapixant. As reações adversas relacionadas com o paladar persistiram durante mais de um ano após descontinuação em 1,6% (7/447) dos doentes no grupo gefapixant e em 12,8% (6/47) dos doentes no grupo placebo. As reações adversas que resultaram na interrupção do tratamento ocorreram em 22% dos doentes que receberam gefapixant. As reações adversas notificadas com maior frequência que levaram à interrupção do tratamento foram a disgeusia (9%) e a ageusia (4%).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Num estudo clínico com 8 indivíduos saudáveis que receberam gefapixant 1800 mg duas vezes por dia (40 vezes a dose recomendada em humanos) durante até 14 dias, foram detetados cristais compostos por gefapixant na urina dos participantes. Não foram observados indícios de lesões do sistema renal ou urinário.

Nos casos de sobredosagem notificados durante os estudos de Fase III, não foram notificados quaisquer acontecimentos adversos.

Em caso de sobredosagem, monitorizar o doente quanto a reações adversas e instituir medidas de suporte adequadas. Gefapixant é parcialmente removido por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros supressores de tosse, código ATC: R05DB29

Mecanismo de ação

Gefapixant é um antagonista seletivo do recetor P2X3. Gefapixant também tem atividade no subtipo P2X2/3 do recetor. Os recetores P2X3 são canais de iões mediados por ATP encontrados nas fibras C sensoriais do nervo vago nas vias respiratórias. As fibras C são ativadas em resposta a inflamação ou irritantes químicos. O ATP é libertado das células da mucosa das vias respiratórias em condições de inflamação. A ligação de ATP extracelular aos recetores P2X3 é detetado como um sinal de dano pelas fibras C. A ativação das fibras C, a qual é sentida pelo doente como uma necessidade de tossir, inicia um reflexo de tosse. O bloqueio da sinalização do ATP através dos recetores P2X3 reduz a ativação excessiva dos nervos sensoriais e a tosse excessiva induzida pelo ATP extracelular.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de Lyfnua para o tratamento da tosse crónica refratária ou inexplicável foi estudada em dois estudos de 52 semanas, multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo em adultos com tosse crónica refratária ou inexplicável. A tosse crónica refratária (RCC) foi definida como tosse associada a uma comorbilidade (por exemplo, asma, doença de refluxo gastroesofágico ou síndrome da tosse das vias respiratórias superiores) que persistia apesar do tratamento adequado da comorbilidade. A tosse crónica inexplicável (UCC) foi definida como tosse que não estava associada a uma comorbilidade, apesar de uma avaliação clínica minuciosa.

O objetivo primário de ambos os estudos de Fase III foi avaliar a eficácia de Lyfnua na redução da frequência de tosse em 24 horas em relação ao placebo. A redução da frequência da tosse em vigília e a qualidade de vida específica para a tosse foram objetivos secundários. Em ambos os estudos, os doentes foram aleatorizados para duas doses diárias de Lyfnua 45 mg, 15 mg ou placebo. O período de eficácia primário para COUGH-1 (NCT03449134) foi de 12 semanas seguido de um período de extensão de estudo em ocultação de 40 semanas. O período de eficácia primário para COUGH-2 (NCT03449147) foi de 24 semanas, seguido de um período de extensão de estudo em ocultação de 28 semanas.

Os doentes incluídos no COUGH-1 e COUGH-2 eram atuais não fumadores, não tomavam inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), foram diagnosticados com RCC ou UCC e tinham tosse crónica há mais de 1 ano. A maioria dos doentes eram do sexo feminino (75%), caucasianos (80%) e da Europa (53%) com uma idade média de 58 anos de idade (intervalo de 19 a 89) e 7% dos doentes tinham mais de 75 anos de idade. Um total de 61,5% dos doentes foram diagnosticados com RCC, 38,5% com UCC e a duração média da tosse crónica foi de 11 anos.

Frequência da tosse

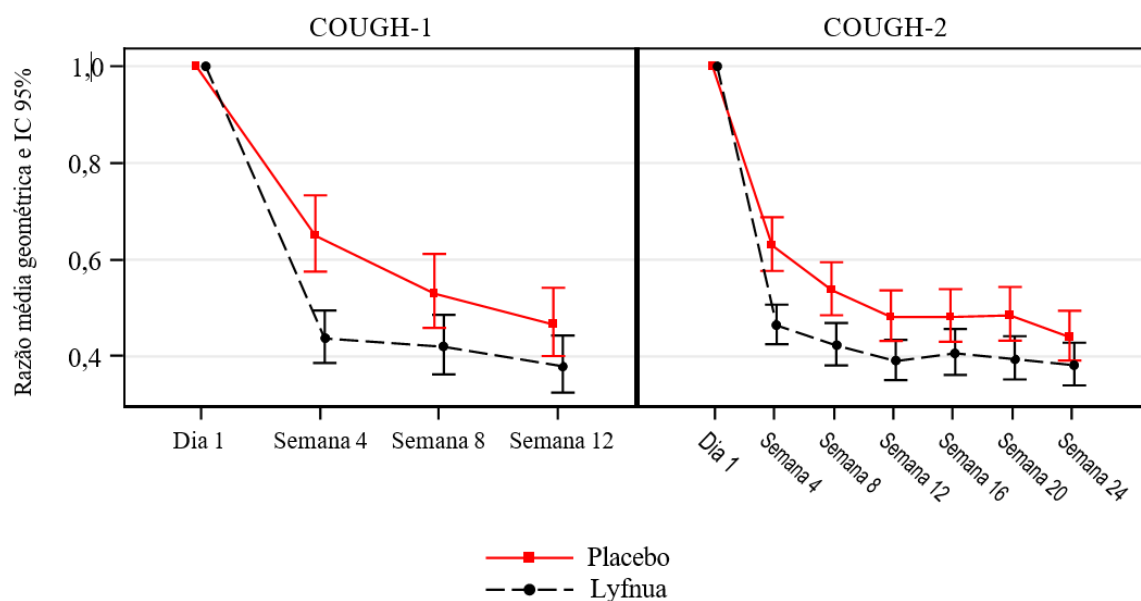
No COUGH-1 e COUGH-2, os doentes tratados com Lyfnua 45 mg duas vezes por dia demonstraram uma redução significativa na frequência da tosse em 24 horas em comparação com o placebo (Tabela 2). A redução na frequência da tosse em 24 horas foi observada na Semana 4 e manteve-se durante todo o período de avaliação de eficácia primária (12 semanas no COUGH-1 e 24 semanas no COUGH-2; Figura 1).

O grupo de gefapixant 15 mg duas vezes por dia não demonstrou uma redução significativa na frequência da tosse em 24 horas em nenhum dos estudos.

Tabela 2: Resultados da frequência da tosse em 24 horas para Lyfnua 45 mg duas vezes por dia (COUGH-1 e COUGH-2)

	COUGH-1		COUGH-2	
	Lyfnua	Placebo	Lyfnua	Placebo
N	243	243	439	435
Parâmetro de eficácia primário				
Frequência da tosse em 24 horas (tosse por hora)				
Valor basal (média geométrica)	18,24	22,83	18,55	19,48
Semana 12 (COUGH-1) ou Semana 24 (COUGH-2) (média geométrica)	7,05	10,33	6,83	8,34
Semana 12 (COUGH-1) ou Semana 24 (COUGH-2) (% redução do valor basal)	-61,35	-54,77	-63,17	-57,19
Redução relativa ao placebo (% redução e 95% IC) †	-18,52 (-32,76; -1,28)		-13,29 (-24,74; -0,10)	
Valor-p	0,036		0,048	
N = Número de participantes incluídos na análise. IC = Intervalo de confiança. †Os valores basais em falta foram imputados com base no género e região, seguindo-se imputação múltipla dos dados em falta (m = 50 conjuntos de dados imputados) para todas as visitas de seguimento utilizando tratamento, género, região e as outras visitas de seguimento como covariáveis. Após imputação, foi conduzida uma análise do modelo de covariância (ANCOVA) no momento de interesse, ajustado para as covariáveis de tratamento, valor basal, género e região.				

Figura 1: Análise da frequência da tosse em 24 horas ao longo do tempo para Lyfnua 45 mg duas vezes por dia (COUGH-1 e COUGH-2)



Qualidade de vida específica para a tosse

O COUGH-2 foi especificamente concebido para avaliar o impacto de Lyfnua na qualidade de vida específica para a tosse em relação ao placebo, medido pelo Questionário de Tosse de Leicester (LCQ) (possíveis intervalos de pontuação de 3 a 21, com pontuações mais elevadas a indicarem uma melhor qualidade de vida). Foi definido como clinicamente significativo um aumento $\geq 1,3$ pontos a partir do valor basal na pontuação total do LCQ. No COUGH-2, a probabilidade de ter uma melhoria clinicamente significativa na qualidade de vida específica para a tosse foi significativamente superior no grupo de tratamento de Lyfnua 45 mg do que no grupo do placebo, tal como medido na Semana 24 (ver Tabela 3).

Tabela 3: Qualidade de vida específica para a tosse para Lyfnua 45 mg duas vezes por dia (COUGH-2): proporção de doentes com aumento $\geq 1,3$ pontos a partir do valor basal na pontuação total de LCQ na Semana 24

	Lyfnua	Placebo
N	439	435
Respondedores* (%)	75,7	68,1
Razão de probabilidade estimada vs. placebo (IC 95%) [†]	1,46 (1,07; 1,99)	
Diferença estimada [†] vs. placebo (IC 95%) ^{††}	7,63 (1,34; 13,76)	
Valor-p [†]	0,016	

N = Número de indivíduos com dados disponíveis na Semana 24.
 * Percentagem de respondedores na Semana 24. O número de respondedores foi calculado pela média de imputações múltiplas; houve aproximadamente 332 e 296 respondedores no braço de Lyfnua e placebo, respetivamente.
 IC = Intervalo de confiança. LCQ = Questionário de Tosse de Leicester.
[†]Os valores basais em falta foram imputados com base no género e região, seguindo-se imputação múltipla dos dados em falta (m = 50 conjuntos de dados imputados) para todas as visitas de seguimento utilizando tratamento, género, região e as outras visitas de seguimento como covariáveis. Após imputação, foi conduzida regressão logística nas pontuações dicotomizadas no momento de interesse, ajustado para as covariáveis de tratamento, pontuação total (contínua) de LCQ basal, género e região.
^{††}Baseado no método *bootstrap*.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Lyfnua (gefapixant) em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento da tosse crónica refratária ou inexplicável (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de gefapixant foi estudada em adultos saudáveis e em adultos com RCC ou UCC e foi semelhante nestas populações. A AUC plasmática média no estado estacionário e a concentração máxima ($C_{\text{máx}}$) são 4144 ng-hora/ml e 531 ng/ml no tratamento com gefapixant 45 mg duas vezes por dia. O estado estacionário é alcançado em 2 dias, com uma taxa de acumulação de 1,4 a 1,5 vezes.

Absorção

Após a administração oral de gefapixant, o tempo para alcançar concentrações plasmáticas máximas ($T_{\text{máx}}$) variou de 1 a 4 horas. Os aumentos de exposição são proporcionais à dose após doses múltiplas até 300 mg duas vezes por dia. A fração absorvida para gefapixant é de, pelo menos, 78%.

Efeito dos alimentos

Em relação às condições de jejum, a administração oral de uma dose única de gefapixant 50 mg com uma refeição padrão de elevado teor em gordura e elevado teor calórico não teve qualquer efeito na AUC ou $C_{\text{máx}}$ de gefapixant.

Distribuição

Com base nas análises farmacocinéticas populacionais, estima-se que o volume de distribuição aparente médio em estado estacionário seja de 138 l, após a administração oral de uma dose de 45 mg.

In vitro, gefapixant apresenta baixa ligação às proteínas plasmáticas (55%) e tem uma relação sangue-plasma de 1,1. Com base em estudos pré-clínicos, gefapixant tem baixa penetração no SNC.

Biotransformação

O metabolismo hepático é uma via de eliminação menor de gefapixant, envolvendo oxidação e glucuronidação. Após a administração oral de gefapixant [^{14}C], 14% da dose administrada foi recuperada na forma de metabolitos na urina e nas fezes. Gefapixant inalterado é o principal componente relacionado com o fármaco no plasma (87%) e cada metabolito circulante representou menos de 10% do total de radioatividade detetada.

Eliminação

A excreção renal é a principal via de eliminação de gefapixant e envolve tanto a filtração renal passiva como os mecanismos de transporte ativo. Gefapixant é recuperado na urina como inalterado (~64%) ou metabolitos (~12%) e o restante é recuperado nas fezes como inalterado (~20%) ou metabolitos (~2%). Estima-se que a secreção renal ativa represente $\leq 50\%$ da eliminação total. *In vitro*, gefapixant é um substrato dos transportadores MATE1, MATE2K, gp-P e BCRP. Gefapixant tem um tempo de semi-vida ($t_{1/2}$) de 6 a 10 horas.

Populações especiais

Compromisso renal

A excreção renal é a principal via de eliminação de gefapixant. O compromisso renal ligeiro ou moderado ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/minuto}/1,73 \text{ m}^2$) não tem um efeito clinicamente significativo na exposição a gefapixant.

Numa análise farmacocinética populacional incluindo doentes com tosse crónica refratária ou inexplicável, prevê-se que a AUC média e $C_{\text{máx}}$ de gefapixant aumentem 89% e 54%, respetivamente, em doentes com compromisso renal grave ($e\text{GFR} < 30 \text{ ml/minuto}/1,73 \text{ m}^2$) em comparação com os doentes com função renal normal. Para manter exposições sistémicas semelhantes aos doentes com função renal normal, recomenda-se o ajuste de dose (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

O metabolismo hepático é uma via de eliminação menor. A maior parte de uma dose oral foi recuperada como inalterada na urina (64%) ou fezes (20%). Não foi realizado um estudo dedicado em indivíduos com compromisso hepático, uma vez que o compromisso hepático não é suscetível de ter um efeito clinicamente significativo na exposição (ver secção 4.2).

Efeitos da idade, peso corporal, género, etnia e raça

Com base numa análise farmacocinética populacional, idade, peso corporal, género, etnia e raça não têm um efeito clinicamente significativo na farmacocinética de gefapixant.

Interações medicamentosas

Efeitos de outros medicamentos na farmacocinética de gefapixant

O metabolismo hepático é uma via de eliminação menor de gefapixant e o potencial para interações medicamentosas clinicamente significativas para gefapixant administrado concomitantemente com inibidores ou indutores de enzimas do citocromo P450 (CYP) ou uridina ácido 5'-difosfogluconico-glucuronosiltransferase (UGT) é baixo.

O uso concomitante de um inibidor da bomba de prótons, omeprazol, não teve um efeito clinicamente significativo na farmacocinética de gefapixant.

Com base em estudos *in vitro*, gefapixant é um substrato de transportadores de efluxo de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas 1 (MATE1), MATE2K, glicoproteína-P (gp-P) e da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP). Num estudo clínico de Fase 1, uma dose única do inibidor de MATE1/MATE2K pirimetamina aumentou a AUC de gefapixant em 24%, uma quantidade que não é clinicamente significativa, e não afetou a $C_{\text{máx}}$ de gefapixant.

Efeitos de gefapixant na farmacocinética de outros medicamentos

Com base em estudos *in vitro*, o potencial de gefapixant causar inibição ou indução do CYP é baixo, e, portanto, é pouco provável que gefapixant afete o metabolismo de outros medicamentos mediado pelo CYP.

Gefapixant é um inibidor de MATE1, MATE2K e do polipéptido orgânico de transporte de aniões 1B1 (OATP1B1) e OATP1B3 *in vitro*. No entanto, o risco de interações medicamentosas clinicamente significativas através da inibição destes transportadores é baixo para gefapixant administrado a 45 mg duas vezes por dia. Não se estabeleceu a relevância clínica da inibição *in vitro* do transportador de catião orgânico 1 (OCT1) por gefapixant. Num estudo clínico de Fase 1, doses múltiplas de gefapixant 45 mg não afetaram a exposição a pitavastatina, substrato do OATP1B.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetida

A cristalúria ocorreu em animais de laboratório aos quais foi administrado gefapixant e confirmou-se que a maioria dos cristais urinários era composta por gefapixant.

Num estudo de toxicidade de dose repetida de seis meses em ratos, foram observadas alterações microscópicas no rim (túbulos distendidos devido à presença de material cristalino, degeneração das células epiteliais que revestem os túbulos e inflamação intersticial), uréter (dilatação e inflamação) e bexiga (hiperplasia celular transitória) com 9 vezes a exposição à dose máxima recomendada em humanos (MRHD).

Num estudo de nove meses de toxicidade de dose repetida oral em cães, foram observados cristais na urina e foi observada num cão macho, a nível microscópico, degeneração tubular focal mínima, envolvendo túbulos corticais ocasionais com 35 vezes a exposição à MRHD.

Carcinogenicidade

Estudos de carcinogenicidade em ratos (duração de 2 anos) e em ratinhos transgênicos rasH2 (duração de 6 meses) com gefapixant não apresentaram evidência de potencial carcinogénico (sem tumores relacionados com o tratamento) com exposições até 9 vezes (ratos) e 4 vezes (ratinhos) as exposições à MRHD.

Mutagénese

Gefapixant não foi genotóxico numa série de ensaios *in vitro* ou *in vivo*, incluindo mutagénese microbiana, aberração cromossómica nos linfócitos sanguíneos periféricos humanos e no teste de micronúcleos *in vivo* no rato.

Toxicidade reprodutiva

Nos estudos de reprodução animal, a administração oral de gefapixant a ratos e coelhos em gestação durante o período de organogénese não apresentou evidência de teratogenicidade ou letalidade embriofetal em exposições (AUC) de 6 vezes (ratos) e 34 vezes (coelhos) a exposição à MRHD. Foi observada uma ligeira redução dos pesos fetais dos ratos, associada à toxicidade materna, numa exposição de aproximadamente 11 vezes a exposição à MRHD.

Estudos realizados em ratos e coelhos em gestação demonstraram que gefapixant é transferido para o feto através da placenta, com concentrações plasmáticas fetais de até 21% (ratos) e 25% (coelhos) das concentrações maternas observadas no dia 20 da gestação.

Num estudo de amamentação, gefapixant foi excretado no leite de ratos lactantes quando administrado oralmente (até 9 vezes a exposição à MRHD) no dia 10 da amamentação, com concentrações no leite de 4 vezes as concentrações plasmáticas maternas observadas 1 hora após a toma no dia 10 da amamentação.

Não houve efeitos na fertilidade, no desempenho do acasalamento ou no desenvolvimento embrionário precoce quando gefapixant foi administrado a ratos fêmeas e machos até 9 vezes a exposição à MRHD.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Sílica coloidal anidra (E551)
Crospovidona (E1202)
Hipromelose (E464)
Estearato de magnésio (E470b)
Manitol (E421)
Celulose microcristalina (E460)
Estearil fumarato de sódio

Revestimento por película

Hipromelose (E464)
Dióxido de titânio (E171)
Triacetina (E1518)

Óxido de ferro vermelho (E172)
Cera de carnaúba (E903)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PE/PVdC brancos opacos com cobertura de folha de alumínio para abrir por pressão. Embalagens de 28, 56 e 98 comprimidos revestidos por película em blisters não perfurados (14 comprimidos por carteira) e embalagens múltiplas contendo 196 (2 embalagens de 98) comprimidos revestidos por película em blisters não perfurados.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: {DD de mês de AAAA}

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lyfnua 45 mg comprimidos revestidos por película
gefapixant

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 45 mg de gefapixant (na forma de citrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1613/001 (28 comprimidos revestidos por película)
EU/1/21/1613/002 (56 comprimidos revestidos por película)
EU/1/21/1613/003 (98 comprimidos revestidos por película)

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Lyfnua 45 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR PARA EMBALAGENS MÚLTIPLAS (COM BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lyfnua 45 mg comprimidos revestidos por película
gefapixant

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 45 mg de gefapixant (na forma de citrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Embalagem múltipla: 196 (2 embalagens de 98) comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1613/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Lyfnua 45 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM INTERMÉDIA DE EMBALAGENS MÚLTIPLAS (SEM BLUE BOX)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lyfnua 45 mg comprimidos revestidos por película
gefapixant

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 45 mg de gefapixant (na forma de citrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

98 comprimidos revestidos por película. Componente de uma embalagem múltipla, não pode ser vendido em separado.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1613/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Lyfnua 45 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lyfnua 45 mg comprimidos
gefapixant

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

MSD

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Lyfnua 45 mg comprimidos revestidos por película gefapixant

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Lyfnua e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Lyfnua
3. Como tomar Lyfnua
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Lyfnua
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Lyfnua e para que é utilizado

Lyfnua contém a substância ativa gefapixant.

Lyfnua é um medicamento utilizado em adultos para a tosse crónica (tosse que dura mais de 8 semanas) e:

- a tosse não desaparece mesmo depois de utilizar outros medicamentos ou
- a razão para a tosse é desconhecida.

A substância ativa de Lyfnua, gefapixant, bloqueia a ação dos nervos que desencadeiam a tosse anormal.

2. O que precisa de saber antes de tomar Lyfnua

Não tome Lyfnua

- se tem **alergia** ao gefapixant ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes e durante a toma de Lyfnua se:

- for **alérgico** a medicamentos que contêm sulfonamida
- tem **apneia do sono** – em que a sua respiração para e se inicia enquanto dorme
- desenvolver **uma infecção aguda do pulmão / sistema respiratório inferior (por exemplo, pneumonia ou bronquite)**
- sentir **alteração dos sabores, perda de paladar ou diminuição do paladar**, que se mantém mesmo depois de parar de tomar Lyfnua

Crianças e adolescentes

Não administre este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, uma vez que não foi estudado nesta faixa etária.

Outros medicamentos e Lyfnua

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e amamentação

Não se sabe se Lyfnua pode prejudicar o seu feto. Por isso, é aconselhável evitar a utilização de Lyfnua se estiver grávida.

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Estudos em animais demonstraram que Lyfnua pode passar para o leite materno. Não se pode excluir um risco para o seu bebé. Você e o seu médico devem decidir juntos se irá tomar Lyfnua ou se irá amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir tonturas depois de tomar Lyfnua. Caso aconteça, não conduza nem utilize ferramentas ou máquinas até deixar de sentir tonturas.

Lyfnua contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Lyfnua

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Que quantidade tomar

A dose recomendada de Lyfnua é:

- um comprimido de 45 mg duas vezes por dia.

Adultos com problemas renais

O seu médico pode alterar a quantidade e a frequência com que toma Lyfnua se:

- tem insuficiência renal grave e não está em diálise.

Como tomar

Engolir o comprimido inteiro. Não parta, esmague ou mastigue o comprimido.

Pode tomar o comprimido com ou sem alimentos.

Se tomar utilizar mais Lyfnua do que deveria

Se tomar demasiado Lyfnua, fale imediatamente com um médico ou farmacêutico.

Caso se tenha esquecido de tomar Lyfnua

Se se esquecer de uma dose, ignore essa dose e tome a próxima dose na hora programada.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos indesejáveis possíveis são:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em 10 pessoas)

- alteração dos sabores (tal como: sabor metálico, amargo ou salgado)
- diminuição do paladar
- perda de paladar

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- sentir-se enjoado (náuseas)
- coisas com sabor diferente do habitual
- tosse (agravamento, aumento)
- boca seca
- infecção das vias respiratórias superiores (uma infecção na parte superior das vias respiratórias incluindo o nariz e a garganta)
- diarreia
- dor na boca ou na garganta
- sentir menos fome do que o habitual
- sentir tonturas
- dor abdominal superior (barriga)
- indigestão
- sensação estranha na boca (por exemplo, formigueiro ou sensação de picada)
- perda de sensibilidade na boca
- aumento da produção de saliva
- insónia (dificuldade em dormir)

Pouco frequentes (pode afetar até 1 em 100 pessoas)

- pedras na bexiga, urinárias ou nos rins

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Lyfnua

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem se encontra danificada ou com sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Lyfnua

A substância ativa é gefapixant. Cada comprimido revestido por película contém 45 mg de gefapixant (na forma de citrato).

Os outros componentes são sílica (coloidal anidra) (E551), crospovidona (E1202), hipromelose (E464), estearato de magnésio (E470b), manitol (E421), celulose microcristalina (E460), estearil fumarato de sódio. Os comprimidos são revestidos por película com um material de revestimento que contém os seguintes componentes: hipromelose (E464), dióxido de titânio (E171), triacetina (E1518) e óxido de ferro vermelho (E172). Os comprimidos são polidos com cera de carnaúba (E903).

Qual o aspeto de Lyfnua e conteúdo da embalagem

Lyfnua é um comprimido cor-de-rosa, redondo e convexo marcado com 777 num lado e liso no outro lado.

Lyfnua está disponível em blisters de PVC/PE/PVdC brancos.

Lyfnua está disponível em embalagens de 28, 56 e 98 comprimidos revestidos por película em blisters não perfurados (14 comprimidos por carteira) e embalagens múltiplas contendo 196 (2 embalagens de 98) comprimidos revestidos por película em blisters não perfurados.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.