

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lyfnua 45 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа гефапиксанти цитрат, еквивалентен на 45 mg гефапиксанти (gefapixant).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Розова кръгла и изпъкнала таблетка с размер 10 mm, с вдлъбнато релефно означение „777“ от едната страна и гладка от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Lyfnua е показан за лечение на рефрактерна хронична кашлица или необяснима хронична кашлица при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза гефапиксанти е една таблетка от 45 mg, приета перорално два пъти дневно със или без храна.

Пропусната доза

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че ако пропуснат доза, трябва да прескочат пропуснатата доза и да се върнат към редовната схема на прием. Пациентите не трябва да удвояват следващата си доза или да приемат повече от предписаната.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не се налага корекция на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.1 и 5.2).

Известно е, че гефапиксанти се екскретират основно чрез бъбреците. Поради по-голямата вероятност за намалена бъбречна функция при пациентите в старческа възраст, рискът от нежелани реакции към гефапиксанти при тези пациенти може да е по-висок. Необходимо е особено внимание при определяне на първоначалната честота на прилагане.

Бъбречно увреждане

Необходима е корекция на дозата при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) < 30 ml/минута/1,73 m²), които не се нуждаят от диализа. Дозата следва да бъде намалена на една таблетка от 45 mg, приемана веднъж дневно.

Не е необходима корекция на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане (eGFR ≥ 30 ml/минута/1,73 m²). Наличните данни при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест, нуждаещи се от диализа, не са достатъчни, за да се направят препоръки за прилагане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не са изследвани пациенти с чернодробно увреждане. Въпреки това, имайки предвид, че чернодробният метаболизъм играе малка роля в елиминирането на гефапиксанти, не се препоръчва корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Няма съответно приложение на Lyfnua в педиатричната популация (под 18 години) за показаното рефрактерна хронична кашлица или необяснима хронична кашлица.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Таблетките трябва да се гълтат цели и може да се приемат със или без храна. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не чупят, натрошават или дъвчат таблетките.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Обструктивна сънна апнея

При пациенти с умерена до тежка обструктивна сънна апнея (obstructive sleep apnoea, OSA, n=19), които не използват терапия с позитивно въздушно налягане (positive airway pressure, PAP), дневният прием на 180 mg гефапиксанти преди лягане се асоциира с понижена средна кислородна сатурация (SaO₂) и по-голяма средна продължителност на времето, при което SaO₂ < 90% през всички фази на съня в сравнение с плацебо. Клиничната значимост на тези находки при използването на 45 mg гефапиксанти два пъти дневно при пациенти с рефрактерна хронична кашлица (refractory chronic cough, RCC) или необяснима хронична кашлица (unexplained chronic cough, UCC) със съпътстващо заболяване OSA не е ясна. При пациенти с OSA трябва да се обмисли подходящо лечение на OSA преди започване на лечението с гефапиксанти.

Свръхчувствителност

Гефапиксанти съдържат сулфонамидна част, но не се смята за сулфониламин.

Гефапиксанти не са проучвани при пациенти с анамнеза за свръхчувствителност към сулфонамиди, следователно не може да се изключи кръстосана свръхчувствителност със свръхчувствителност към сулфонамиди. Гефапиксанти трябва да се прилагат с повишено внимание при пациенти с известна свръхчувствителност към сулфонамиди.

Остра инфекция на долните дихателни пътища

Лечението с гефапиксанти трябва да се оцени и индивидуализира при пациенти, които развиват остра инфекция на долните дихателни пътища (вж. точка 5.1).

Нежелани реакции, свързани с вкуса

В клиничните проучвания много често се съобщава за нежелани реакции, свързани с вкуса. При повечето пациенти тези нежелани реакции отзвучават скоро след прекратяване приема на гефапиксанти (медиана на времето 5 дни). При някои пациенти тези реакции продължават повече от година след преустановяване на лечението (вж. точка 4.8).

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проведени са съответните клинични проучвания за взаимодействията, базирани на *in vitro* проучвания (вж. точка 5.2), и не се установяват клинично значими взаимодействия.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на гефапиксанти при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Luftua по време на бременност и при жени с детороден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на гефапиксанти в млякото (вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се продължи терапията с Luftua, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни за ефектите на гефапиксанти върху фертилитета при хора. Лечението с гефапиксанти не оказва влияние върху чифтосването или фертилитета при плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Гефапиксанти не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. В единични случаи е възможна появата на замайване след прием на гефапиксанти, което може да повлияе възможността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции са дисгеузия (41 %), агеузия (15 %) и хипогеузия (11 %).

Табличен списък на нежеланите реакции

Безопасността на гефапиксанти е оценена в две клинични проучвания фаза 3 (COUGH-1 и COUGH-2) с продължителност 52 седмици, които включват общо 1 369 пациенти с RCC или UCC, лекувани с гефапиксанти (15 mg или 45 mg два пъти дневно) (вж. точка 5.1). Безопасността е подкрепена от две 12-седмични клинични проучвания фаза 3b. Тези проучвания включват допълнително 391 пациенти с RCC или UCC, лекувани с гефапиксанти (45 mg два пъти дневно), включващи 185 пациенти от женски пол със стресова уринарна инконтиненция, индуцирана от кашлица (cough induced stress urinary incontinence, C-SUI).

Нежеланите реакции, съобщавани при клиничните проучвания с гефапиксанти, са представени в таблицата по-долу по системно-органен клас по MedDRA и по честота. Честотите се определят като много често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечесто ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и много редки ($< 1/10\,000$).

Таблица 1: Нежелани реакции

Системо-органен клас	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	
Чести	Инфекция на горните дихателни пътища
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	Понижен апетит
Нарушения на нервната система	
Много често	Дисгеузия*, Агеузия, Хипогеузия
Чести	Нарушение на вкуса, Замаяност, Главоболие†
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	Кашлица‡, Орофарингеална болка
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Гадене, Диария, Сухота в устата, Хиперсаливация, Болка в горната част на корема, Диспепсия, Орална хипоестезия, Орална парестезия
Психични нарушения	
Чести	Безсъние
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Камъни в пикочните пътища, Нефролитиаза, Камъни в пикочния мехур

*Дисгеузията често е съобщавана като горчив, метален или солени вкус.

†Главоболие е съобщавано в клинично проучване фаза 3b при пациенти от женски пол с C-SUI.

‡Кашлицата включва съобщения за „влошаваща се“, „обострена“, „увеличаваща се“ или „увеличена“ кашлица.

Описание на избрани нежелани реакции

Нежелани реакции, свързани с вкуса

По-голямата част от пациентите с нежелани реакции, свързани с вкуса (дисгеузия, агеузия хипогеузия и нарушение на вкуса) са почувствали настъпването на нежеланите реакции в рамките на 9 дни от началото на лечението с гефапиксанти; по-голямата част са леки (65%) до умерени (32%) по интензитет. Отшумяването на нежеланите реакции, свързани с вкуса, настъпва при 96% от пациентите, като 25% съобщават отшумяване преди или по време на последната доза гефапиксанти. Нежеланите реакции, свързани с вкуса, продължават повече от година след прекратяване на лечението при 1,6% (7/447) от пациентите в групата на гефапиксанти и 12,8% (6/47) от пациентите в групата на плацебо. Нежелани реакции, налагащи преустановяване на лечението, се наблюдават при 22% от пациентите, получаващи гефапиксанти. Най-често съобщаваните нежелани реакции, водещи до преустановяване на лечението, са дисгеузия (9%) и агеузия (4%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V

4.9 Предозиране

В клинично проучване, при което 8 здрави доброволци приемат 1 800 mg гефапиксанти два пъти дневно (40 пъти над препоръчителната доза при хора) в продължение на 14 дни, се наблюдава натрупване на кристали от гефапиксанти в урината на участниците. Няма доказателство за увреждане на бъбреците или на пикочните пътища.

Не са съобщавани нежелани реакции при предозиране по време на проучванията фаза 3.

В случай на предозиране, наблюдавайте пациента за нежелани реакции и предприемете подходящи поддържащи мерки. Гефапиксанти се отстранява частично чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други средства, потискащи кашлицата, АТС код: R05DB29

Механизъм на действие

Гефапиксанти е селективен антагонист на P2X₃ рецепторите. Гефапиксанти също проявява активност спрямо P2X_{2/3} рецепторния подтип. P2X₃ рецепторите са АТФ-зависими йонни канали и са разположени по сензорните С влакна на вагусовия нерв в дихателните пътища. С влакната се активират в резултат на възпаление или химични дразнители. АТФ се освобождава от мукоцитите на дихателните пътища в условията на възпаление. Свързването на екстрацелуларен АТФ към P2X₃ рецепторите се интерпретира като сигнал за увреждане от С влакната. Активирането на С влакната, което се проявява при пациента като позив за кашляне, инициира кашличен рефлекс. Блокирането на АТФ-сигнализация чрез P2X₃ рецепторите намалява прекомерното активиране на сензорния нерв и силната кашлица, предизвикани от екстрацелуларния АТФ.

Клинична ефикасност и безопасност

Проучвания при рефрактерна или необяснима хронична кашлица, оценяващи обективната честота на кашлицата

Ефикасността на Lyfnua при лечението на рефрактерна хронична кашлица или необяснима хронична кашлица е проучена в две 52-седмични, мултицентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при възрастни с рефрактерна хронична кашлица или необяснима хронична кашлица. Рефрактерната хронична кашлица (RCC) се дефинира като кашлица, свързана с придружаващо заболяване (напр. астма, гастроезофагеална рефлуксна болест или кашличен синдром на горните дихателни пътища), която персистира въпреки адекватното лечение на придружаващото заболяване. Необяснимата хронична кашлица (UCC) се определя като кашлица, която не е асоциирана със съпътстващо заболяване въпреки задълбочената клинична оценка.

Първичната цел на двете проучвания фаза 3 е да се оцени ефикасността на Lyfnua при редуцирането на 24-часовата честота на кашлица в сравнение с плацебо. Намаляването на честотата на кашлица по време на будно състояние, както и специфичното, свързано с кашлицата качество на живот са вторични цели. И в двете проучвания пациентите са рандомизирани да получават по две дози на ден Lyfnua 45 mg, 15 mg или плацебо. Първичният период за ефикасност при COUGH-1 (NCT03449134) е 12 седмици, последван от заслепен период на удължаване от 40 седмици. Първичният период за ефикасност при COUGH-2 (NCT03449147) е 24 седмици, последван от заслепен период на удължаване от 28 седмици.

Пациентите, включени в COUGH-1 и COUGH-2 са непущачи в съответния период, не са приемали инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (angiotensin converting enzyme, ACE), диагностицирани са с RCC или UCC и са имали хронична кашлица в продължение на повече от 1 година. Повечето пациенти са жени (75%), бели (80%) и от Европа (53%) със средна възраст 58 години (диапазон от 19 до 89) и 7 % от пациентите са на възраст над 75 години. Общо 61,5% от пациентите са диагностицирани с RCC, 38,5% с UCC, а средната продължителност на хроничната кашлица е 11 години.

Честота на кашлицата

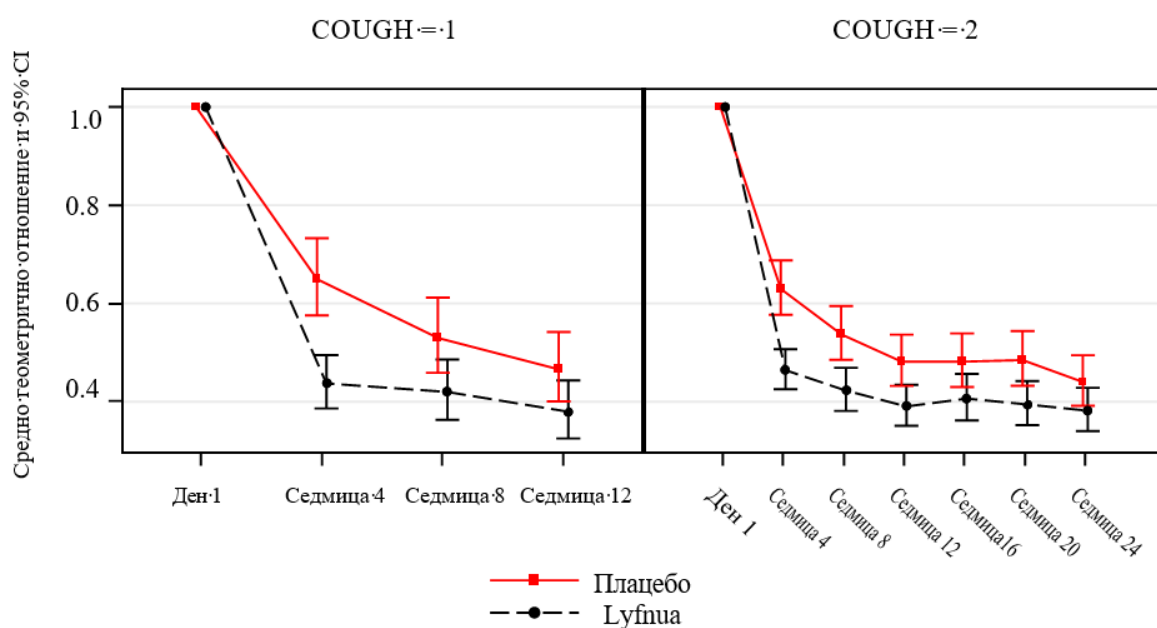
В COUGH-1 и COUGH-2, пациентите, лекувани с Lyfnua 45 mg два пъти дневно, демонстрират значително намаляване на 24-часовата честота на кашлицата в сравнение с плацебо (Таблица 2). Намаляването на 24-часовата честота на кашлицата се наблюдава до Седмица 4 и се задържа през първичния период за изследване на ефикасността (12 седмици за COUGH-1 и 24 седмици за COUGH-2; Фигура 1).

Групата, приемаща 15 mg гефапиксант два пъти дневно, не показва значително намаляване на 24-часовата честота на кашлицата в нито едно от проучванията.

Таблица 2: Резултати относно 24-часовата честота на кашлицата за Lyfnua 45 mg два пъти дневно (COUGH-1 и COUGH-2)

	COUGH-1		COUGH-2	
	Lyfnua	Плацебо	Lyfnua	Плацебо
N	243	243	439	435
Първична крайна точка за ефикасност				
24-часова честота на кашлицата (кашляния на час)				
Изходно ниво (средно геометрично)	18,24	22,83	18,55	19,48
Седмица 12 (COUGH-1) или Седмица 24 (COUGH-2) (средно геометрично)	7,05	10,33	6,83	8,34
Седмица 12 (COUGH-1) или Седмица 24 (COUGH-2) (%-намаление спрямо изходно ниво)	-61,35	-54,77	-63,17	-57,19
Намаление в сравнение с Плацебо (%-намаление и 95% CI) [†]	-18,52 (-32,76; -1,28)		-13,29 (-24,74; -0,10)	
p-стойност	0,036		0,048	
N = Брой на участниците в проучването. CI = Доверителен интервал. [†] Липсващите стойности на изходно ниво са приписани въз основа на пол и регион, последвани от многократно приписване на липсващи данни (m = 50 приписани бази данни) за всички последващи визити, въз основа на лечение, пол, регион и останалите последващи визити като ковариати. След приписване на данни е проведен ковариационен анализ (ANCOVA) в съответната времева точка, коригирана за ковариати на лечение, изходно ниво, пол и регион.				

Фигура 1: Анализ на 24-часовата честота на кашлицата с течение на времето за Lyfnua 45 mg два пъти дневно (COUGH-1 и COUGH-2)



Специфично, свързано с кашлицата качество на живот

COUGH-2 е специално предназначено да оцени влиянието на Lyfnua върху специфичното, свързано с кашлицата качество на живот, в сравнение с плацебо, измерено чрез Leicester въпросника за кашлица (Leicester Cough Questionnaire (LCQ)) (възможният скор варира между

3 и 21, като по-високият скор показва по-добро качество на живот). Увеличение от $\geq 1,3$ точки спрямо изходното ниво на общия скор по LCQ е дефинирано като клинично значимо. В COUGH-2 шансовете за клинично значимо подобрене на специфичното, свързано с кашлицата качество на живот, са значително по-големи при групата на лечение с Lyfnua 45 mg, отколкото при групата, приемаща плацебо според резултатите от Седмица 24 (вж. Таблица 3).

Таблица 3: Специфично, свързано с кашлицата качество на живот за Lyfnua 45 mg два пъти дневно (COUGH-2): процент пациенти с увеличение от $\geq 1,3$ точки от изходното ниво на общия скор по LCQ на Седмица 24

	Lyfnua	Плацебо
N	439	435
Респондери* (%)	75,7	68,1
Изчислено отношение на вероятностите спрямо плацебо (95% CI) [†]	1,46 (1,07; 1,99)	
Изчислена разлика [†] спрямо плацебо (95% CI) ^{††}	7,63 (1,34; 13,76)	
p-стойност [†]	0,016	
N = Брой на участниците с налични данни на Седмица 24 * Процент респондери на Седмица 24. Броят на респондерите се изчислява чрез осредняване на многократно условно приписване; има приблизително 332 и 296 отговорили съответно в рамото на Lyfnua и плацебо. CI = Доверителен Интервал. LCQ = Въпросник за кашлицата по Лестър [†] Липсващите стойности на изходно ниво са приписани условно въз основа на пол и регион, последвани от многократно условно приписване на липсващи данни (m = 50 условни бази данни) за всички последващи визити, въз основа на лечение, пол, регион и останалите последващи визити като ковариати. На базата на условните данни е проведена логистична регресия на дихотомизирания резултат, в съответната времева точка, коригирана за ковариати на лечение, общия резултат по LCQ системата на изходно ниво, пол и регион ^{††} Въз основа на метода за оценка на извадковата грешка.		

Проучване при рефрактерна хронична кашлица или необяснима хронична кашлица със скорошно начало, оценяващо резултатите, съобщени от пациентите

Ефикасността на Lyfnua при възрастни с RCC или UCC със скорошно начало е оценена в многоцентрово, рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване (NCT04193202). Скорошното начало на заболяването се определя при наличие на RCC или UCC за > 8 седмици, но < 12 месеца.

Основната цел на проучването е да покаже, че Lyfnua е ефективен за подобряване на специфичното, свързано с кашлицата качество на живот, измерено като промяна от изходно ниво на общия скор по LCQ на 12-та седмица. Пациентите са рандомизирани два пъти дневно на Lyfnua 45 mg или плацебо.

Пациентите включени в проучването са настоящи непущачи, не са на лечение с ACE-инхибитори, диагностирани са с RCC или UCC, имат скор > 40 mm за тежест на кашлицата по визуалната аналогова скала (visual analogue scale, VAS) и имат хронична кашлица за < 12 месеца. Повечето пациенти са жени (65%), от европейската раса (72%) и от Европа (59%), на средна възраст 53 години (диапазон 18 до 83 години). Общо 70,8% от пациентите са диагностирани с RCC, 29,2% с UCC, а средната продължителност на хроничната кашлица е 7,2 месеца.

Специфичното, свързано с кашлицата качество на живот

Пациентите лекувани с Lyfnua 45 mg два пъти дневно имат значително по-голямо подобрене на общия скор по LCQ спрямо изходното ниво в сравнение с плацебо на Седмица 12 (Таблица 4).

Таблица 4: Анализ на общия скор по LCQ за Lyfnua 45 mg два пъти дневно

Лечение	N	Изходно ниво средна стойност (SD)	Седмица 12 средна стойност (SD)	Промяна спрямо изходно ниво Средна стойност по метода на LS (95% CI)*
Плацебо	199	11,30 (2,80)	14,73 (3,48)	3,59 (3,09; 4,09)
Lyfnua	199	10,82 (3,08)	15,32 (3,91)	4,34 (3,84; 4,83)
Разлика в лечението		Изчислена разлика (95% CI)		р-стойност
Lyfnua спрямо плацебо		0,75 (0,06; 1,44)		0,034

N = брой на участниците в анализа. CI = доверителен интервал. SD = стандартно отклонение
 LCQ = Въпросник за кашлица – Лестър (Leicester Cough Questionnaire) LS = най-малки квадрати
 *Изчислен като (изходно ниво на Седмица 12)/Изходно ниво и въз основа на надлъжен анализ на ковариационен модел, състоящ се от промяната в общия скор по LCQ спрямо изходното ниво при всяка визита след изходното ниво (до Седмица 12) като отговор. Моделът включва условия за лечение, визита, ефект от лечението в зависимост от визитата, пол и общ скор по LCQ на изходно ниво.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Lyfnua във всички подгрупи на педиатричната популация за терапията на рефрактерна хронична кашлица или необяснима хронична кашлица (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на гефапиксанти е изследвана при здрави възрастни и при възрастни с RCC или UCC и е сходна за двете популации. Средната плазмена AUC в стационарно състояние и пикова концентрация (C_{max}) са 4 144 ng час/ml и 531 ng/ml при лечение с гефапиксанти 45 mg два пъти дневно. Стационарното състояние се достига за 2 дни с индекс на кумулиране 1,4 до 1,5-пъти.

Абсорбция

След перорален прием на гефапиксанти, времето за достигане на пиковите плазмени концентрации (T_{max}) варира от 1 до 4 часа. Повишенията на експозицията са пропорционални на дозата след прилагане на многократни дози до 300 mg два пъти дневно. Абсорбираната фракция на гефапиксанти е поне 78%.

Ефект на храната

Пероралното приложение на единична доза гефапиксанти 50 mg със стандартна, богата на мазнини и висококалорийна храна не оказва ефект върху AUC или C_{max} на гефапиксанти в сравнение с приема на гладно.

Разпределение

Въз основа на популационни фармакокинетични анализи, средният привиден обем на разпределение в стационарно състояние е изчислен на 138 l след перорално приложение на 45 mg доза.

In vitro гефапиксанти показва слабо свързване с плазмените протеини (55%) и има съотношение кръв към плазма от 1,1. Въз основа на предклинични проучвания, гефапиксанти има слаба пенетрация в ЦНС.

Биотрансформация

Чернодробният метаболизъм играе малка роля в елиминирането на гефапиксанти, като включва реакции на окисление и глюкурониране. След перорално приложение на [¹⁴C] гефапиксанти, 14% от приетата доза се открива като метаболити в урината и фецеса. Непромененият гефапиксанти е основният лекарствен компонент в плазмата (87%), като всеки циркулиращ метаболит съставлява по-малко от 10% от общата установена радиоактивност.

Елиминиране

Бъбречната екскреция е основният път за елиминиране на гефапиксанти и включва както пасивна гломерулна филтрация, така и активни транспортни механизми. Гефапиксанти се открива в урината непроменен (~64 %) или под формата на метаболити (~12 %), а останалата част се открива непроменена във фецеса (~20%) или под формата на метаболити (~2%). Изчислено е, че активната бъбречна секреция допринася за $\leq 50\%$ от пълното елиминиране. *In vitro* гефапиксанти е субстрат на MATE1, MATE2K, P-gp и BCRP транспортерите. Гефапиксанти има терминален полуживот ($t_{1/2}$) между 6 и 10 часа.

Специални популации

Бъбречно увреждане

Бъбречната екскреция е основният път на елиминиране на гефапиксанти. Леко или умерена степен на бъбречно увреждане ($eGFR \geq 30$ ml/минута/1,73 m²) няма клинично значим ефект върху експозицията на гефапиксанти.

В популационен фармакокинетичен анализ, включващ пациенти с рефрактерна хронична кашлица или необяснима хронична кашлица, се очаква средните стойности на AUC и на C_{max} за гефапиксанти да се покачат съответно с 89% и 54% при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане ($eGFR < 30$ ml/минута/1,73 m²) в сравнение с тези показатели при пациентите с нормална бъбречна функция. За да се поддържат системни експозиции, сходни с тези при хора с нормална бъбречна функция, се препоръчва корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Чернодробният метаболизъм играе малка роля в елиминирането. По-голямата част от пероралната доза се открива като основното съединение в урината (64%) или фецеса (20%). Не е проведено специално проучване при участници с чернодробно увреждане, тъй като е малко вероятно чернодробното увреждане да окаже клинично значим ефект върху експозицията (вж. точка 4.2).

Ефекти на възраст, телесно тегло, пол, етническа принадлежност и раса

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ възрастта, телесното тегло, полът, етническата принадлежност и расата не оказват клинично значим ефект върху фармакокинетиката на гефапиксанти.

Лекарствени взаимодействия

Влияние на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на гефапиксанти

Чернодробният метаболизъм е второстепенен път за елиминиране на гефапиксанти, като възможността за клинично значими лекарствени взаимодействия на гефапиксанти при едновременно приложение с инхибитори или индуктори на цитохром P450 (CYP) или на уридин-5' – дифосфоглюкуронова киселина глюкуронил трансфераза (UGT) е ниска.

Съпътстващата употреба с инхибитор на протонната помпа, омепразол, не показва клинично значим ефект върху фармакокинетиката на гефапиксанти.

Въз основа на *in vitro* проучвания, гефапиксанти е субстрат на ефлуксните транспортери протеин за екструзия на множество лекарства и токсини 1 (MATE1), MATE2K, P-гликопротеина (P-gp)

и протеина на резистентност на рака на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP). В клинично проучване фаза 1, единична доза от MATE1/MATE2K инхибитора пириметамин повишава AUC на гефапиксант с 24% - увеличение, което не е клинично значимо и не оказва ефект върху C_{max} на гефапиксант.

Ефекти на гефапиксант върху фармакокинетиката на други лекарствени продукти

Въз основа на *in vitro* проучвания, вероятността гефапиксант да инхибира или индуцира CYP е ниска, следователно е малко вероятно гефапиксант да повлиява CYP-медирирания метаболизъм на други лекарства.

Гефапиксант е инхибитор на MATE1, MATE2K и на полипептид 1B1, транспортиращ органични аниони (OATP1B1) и OATP1B3 *in vitro*. Въпреки това, рискът от клинично значими лекарствени взаимодействия, основани на инхибирането на тези транспортери, е малък за гефапиксант 45 mg, приеман два пъти дневно. Клиничната значимост на *in vitro* инхибирането на транспортер 1 на органични катиони (OCT1) от гефапиксант не е установена. В клинично проучване фаза 1, многократни дози гефапиксант 45 mg не оказват ефект върху експозицията на OATP1B субстрата питавастатин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при многократно прилагане

Кристалурия се наблюдава при лабораторни животни, приели гефапиксант, като по-голямата част от кристалите в уринарния тракт са съставени от гефапиксант.

В шестмесечно проучване за токсичност при многократно прилагане при плъхове се наблюдават микроскопични промени в бъбреците (разширени тубули от наличието на кристалоиден материал, дегенерация на тубулните епителни клетки и възпаление на интерстициума), уретера (дилатация и възпаление) и пикочния мехур (преходна клетъчна хиперплазия) при експозиция 9 пъти по-висока от тази при максималната препоръчителна доза при хора (maximum recommended human dose, MRHD).

В деветмесечно проучване за токсичност при многократно перорално прилагане при кучета се откриват кристали в урината, като при едно мъжко куче, изложено на експозиция 35 пъти по-висока от тази при максималната препоръчителна доза при хора (MRHD), микроскопски се наблюдава фокална, минимална тубулна дегенерация, включваща някои кортикални тубули.

Канцерогенност

Проучвания за канцерогенност при плъхове (2 години продължителност) и при *gasH2* трансгенни мишки (6 месеца продължителност) с гефапиксант не показват данни за канцерогенен потенциал (без тумори, свързани с лечението) при експозиция до 9 пъти по-висока (при плъхове) и до 4 пъти по-висока (при мишки) от тази при MRHD.

Мутагенност

В серия от проведени *in vitro* или *in vivo* тестове, включващи микробна мутагенеза, хромозомни аберации в лимфоцити от периферна кръв на хора и *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове, гефапиксант не е генотоксичен.

Репродуктивна токсичност

Проучвания за репродуктивността при животни, пероралното приложение на гефапиксант при бременни плъхове и зайци по време на периода на органогенезата не показват тератогенност или ембрио-фетална смъртност при експозиции (AUC) 6 пъти (плъхове) и 34 пъти (зайци) по-високи от експозицията при MRHD. Наблюдава се леко намаляване на феталното тегло при плъхове при експозиция приблизително 11 пъти по-висока от експозицията при MRHD, като това се свързва с токсичност за майката.

Проучвания при бременни плъхове и зайци показват, че гефапиксанти преминават във фетуса през плацентата, с фетални плазмени концентрации до 21% (плъхове) и 25% (зайци) от концентрациите при майките, наблюдавани в гестационен ден 20.

В проучване за лактацията, гефапиксанти се екскретират в млякото на плъхове, в период на лактация, след перорално приложение (доза до 9 пъти експозицията при MRHD) на ден 10 от лактацията, с концентрации в млякото 4 пъти по-високи от плазмените концентрации при майката 1 час след дозата на ден 10 от лактацията.

Не се наблюдават ефекти върху фертилитета, чифтосването и ранното ембрионално развитие след прилагането на гефапиксанти при женски и мъжки плъхове в дози с експозиция до 9 пъти експозицията при MRHD.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Силициев диоксид, колоиден безводен (E551)
Кросповидон (E1202)
Хипромелоза (E464)
Магнезиев стеарат (E470b)
Манитол (E421)
Микрокристална целулоза (E460)
Натриев стеарилфумарат

Филмово покритие

Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E171)
Триацетин (E1518)
Железен оксид, червен (E172)
Карнаубски восък (E903)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Непрозрачни бели PVC/PE/PVdC блистери с покритие от алуминиево фолио, през което таблетката може да бъде избутана.

Опаковки от 28, 56 и 98 филмирани таблетки в неперфорирани блистери (14 таблетки на блистер-карта) и групови опаковки, съдържащи 196 (2 опаковки по 98) филмирани таблетки в неперфорирани блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 септември 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Luftua 45 mg филмирани таблетки
гефапиксант

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 45 mg гефапиксант (като цитрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки
56 филмирани таблетки
98 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1613/001 (28 филмирани таблетки)
EU/1/21/1613/002 (56 филмирани таблетки)
EU/1/21/1613/003 (98 филмирани таблетки)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Lyfnua 45 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
ВТОРИЧНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА ГРУПОВА ОПАКОВКА (С BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Luftua 45 mg филмирани таблетки
гефапиксант

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 45 mg гефапиксант (като цитрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Групова опаковка: 196 (2 опаковки по 98) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1613/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Lyfnua 45 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
МЕЖДИННА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lyfnua 45 mg филмирани таблетки
гефапиксант

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 45 mg гефапиксант (като цитрат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

98 филмирани таблетки. Част от групова опаковка, не се продава отделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНАТА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/21/1613/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт.№

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Lyfnua 45 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lyfnua 45 mg таблетки
гефапиксант

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

MSD

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Lyfnua 45 mg филмирани таблетки гефапиксанти (gefapixant)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Lyfnua и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Lyfnua
3. Как да приемате Lyfnua
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Lyfnua
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Lyfnua и за какво се използва

Lyfnua съдържа активното вещество гефапиксанти.

Lyfnua е лекарство, което се използва при възрастни за лечение на хронична кашлица (кашлица, която продължава повече от 8 седмици) и:

- не отминава дори след използването на други лекарства или
- причината за кашлицата е неизвестна.

Активното вещество в Lyfnua, гефапиксанти, блокира действието на нервните, които предизвикват необичайна кашлица.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Lyfnua

Не приемайте Lyfnua

- ако сте **алергични** към гефапиксанти или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете или докато приемате Lyfnua, ако:

- сте **алергични** към лекарства, съдържащи сулфонамиди
- имате **сънна апнея** – състояние, при което Вашето дишане се прекъсва временно по време на сън
- развиете **остра инфекция на белия дроб/долните дихателни пътища (напр. пневмония или бронхит)**

- усетите промяна във вкуса на нещата, загуба на вкус или сте по-малко способни да усещате вкус, което продължава даже след като прекратите приема на Lyfnua.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 18 години. Това е така, тъй като то не е проучвано в тази възрастова група.

Други лекарства и Lyfnua

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност и кърмене

Не е известно дали Lyfnua може да навреди на Вашето неродено бебе. Затова е по-добре да се избягва употребата на Lyfnua, ако сте бременна.

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Проучвания при животни показват, че Lyfnua може да премине в кърмата. Не може да се изключи риск за Вашето бебе. Трябва да решите заедно с Вашия лекар дали да приемате Lyfnua или да кърмите.

Шофиране и работа с машини

Може да се почувствате замаяни след прием на Lyfnua. Ако това се случи, не шофирайте и не работете с инструменти или машини, преди да се почувствате по-добре.

Lyfnua съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Lyfnua

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Колко трябва да приемате

Препоръчителната доза Lyfnua е:

- една 45 mg таблетка два пъти всеки ден.

Възрастни с бъбречни проблеми

Вашият лекар може да промени дозата и честотата на прием на Lyfnua, ако:

- имате тежка бъбречна недостатъчност и не сте на хемодиализа.

Как да приемате това лекарство

Гълтайте таблетката цяла. Не чупете, разтрошавайте или дъвчете таблетката.

Може да приемате таблетката със или без храна.

Ако сте приели повече от необходимата доза Lyfnua

Ако сте приели твърде много Lyfnua, незабавно говорете с лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Lyfnua

Ако сте пропуснали доза, прескочете пропуснатата доза и приемете следващата в обичайното време.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Възможните нежелани реакции са:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- промяна в усещането за вкус (напр. метален, горчив или солен вкус)
- намалено усещане за вкус
- загуба на вкус

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- гадене
- променено усещане за вкус в сравнение с преди
- кашлица (влошаваща се, увеличаваща се)
- сухота в устата
- инфекция на горните дихателни пътища (инфекция в горната част на дихателните пътища, включително носа и гърлото)
- диария
- болка в устата или гърлото
- понижен апетит
- замаяност
- болка в горната част на корема
- лошо храносмилане
- странно усещане в устата (напр. усещане за изтръпване или боцкане)
- изтръпване в устата
- повишено слюноотделяне
- безсъние (проблеми със съня)
- главоболие

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- камъни в пикочния мехур, пикочните пътища или в бъбреците

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Lyfnua

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера и картонената опаковка след „EXP“ и „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че опаковката е повредена или има признаци на отваряне.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Lyfnua

Активно вещество: гефапиксант. Всяка филмирана таблетка съдържа 45 mg гефапиксант (като цитрат).

Други съставки: силициев диоксид (колоиден безводен) (E551), кросповидон (E1202), хипромелоза (E464), магнезиев стеарат (E470b), манитол (E421), микрокристална целулоза (E460), натриев стеарил фумарат. Таблетките са филмирани с филмово покритие, съдържащо следните съставки: хипромелоза (E464), титанов диоксид (E171), триацетин (E1518) и червен железен оксид (E172). Таблетките са полирани с карнаубски восък (E903).

Как изглежда Lyfnua и какво съдържа опаковката

Lyfnua е розова, кръгла и изпъкнала таблетка, с вдлъбнато релефно означение „777“ от едната страна и гладка от другата страна.

Lyfnua се предлага в непрозрачни бели PVC/PE/PVdC блистери, запечатани с алуминиево фолио, през което се избутва таблетката.

Lyfnua се предлага в опаковки, съдържащи 28, 56 и 98 филмирани таблетки в неперфорирани блистери (14 таблетки на блистер-карта), както и в групови опаковки, съдържащи 196 (2 опаковки по 98) филмирани таблетки в неперфорирани блистери.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България

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

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Danmark

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

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland

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

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România

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

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>