

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lyfnua 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab gefapiksanttsitraati koguses, mis vastab 45 mg gefapiksandile (*gefapixantum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett)

Roosa ümmargune kumer 10 mm tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „777“ ja teine külg on sile.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Lyfnua on näidustatud ravile allumatu või ebaselge põhjusega kroonilise köha raviks täiskasvanutel.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Gefapiksandi soovitatav annus on üks 45 mg tablett, mis võetakse suukaudselt kaks korda ööpäevas koos toiduga või ilma.

#### *Vahelejäänud annus*

Patsiente tuleb juhendada, et kui neil jääb annus võtmata, tuleb neil võtmata jäänud annus vahele jätta ning jätkata tavapärase skeemiga. Patsiendid ei tohi võtta järgmisel korral kahekordset annust ega määratud annusest suuremat annust.

#### Patsientide erirühmad

#### *Eakad (≥ 65-aastased)*

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Teadaolevalt eritub gefapiksant olulisel määral neerude kaudu. Kuna eakatel patsientidel on suurem tõenäosus neerufunktsiooni vähenemiseks, võib neil patsientidel olla suurem risk kõrvaltoimete tekkeks gefapiksandi kasutamisel. Algse annustamissageduse määramisel tuleb olla ettevaatlik.

#### *Neerukahjustus*

Raske neerukahjustusega patsientidel (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), kes ei vaja dialüüsi, on vaja annust kohandada. Annust tuleb vähendada ühe 45 mg tabletini, mis võetakse üks kord ööpäevas.

Kerge või mõõduka neerukahjustusega (eGFR  $\geq$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) patsientidel ei ole vaja annust kohandada. Lõppstaadiumis neeruhaigusega dialüüsi vajavate patsientide kohta ei ole piisavalt andmeid annustamissoovituste andmiseks (vt lõik 5.2).

#### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsiente ei ole uuritud, kuid arvestades asjaolu, et maksametabolism on gefapiksandi vähetähtis eritumistee, ei ole annust vaja kohandada (vt lõik 5.2).

#### *Lapsed*

Puudub Lyfnua asjakohane kasutus lastel (alla 18-aastased) ravile allumatu või ebaselge põhjusega kroonilise kõha näidustusel.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

Tabletid tuleb neelata tervetena, neid võib võtta koos toiduga või ilma. Patsiente tuleb juhendada, et tablette ei tohi murda, purustada ega närida.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

#### Obstruktiivne uneapnoe

Mõõduka kuni raske obstruktiivse uneapnoega (*obstructive sleep apnea*, OSA, n = 19) patsientidel, kes ei kasutanud positiivset hingamisteede rõhku (*positive airway pressure*, PAP), seostati 180 mg gefapiksandi manustamist õhtuti enne magamaminekut väiksema keskmise hapnikuosarõhuga (SaO<sub>2</sub>) ja suurema SaO<sub>2</sub> < 90% keskmise ajaprotsendiga kõigis une staadiumides võrreldes platseeboga. Nende leidude kliiniline tähendus 45 mg gefapiksandi võtmisel kaks korda ööpäevas ravile allumatu kroonilise kõha (*refractory chronic cough*, RCC) või ebaselge põhjusega kroonilise kõhaga (*unexplained chronic cough*, UCC) patsientidel, kellel on kaasuv OSA, on teadmata. OSAGA patsientidel tuleb kaaluda sobivat OSA ravi, enne kui alustatakse ravi gefapiksandiga.

#### Ülitundlikkus

Gefapiksant sisaldab sulfoonamiidrühma, kuid ei ole sulfonüülarüülamiin. Gefapiksanti ei ole uuritud patsientidel, kellel on anamneesis ülitundlikkus sulfoonamiidi suhtes, seetõttu ei saa välistada ristuvat ülitundlikkust sulfoonamiidi ülitundlikkusega. Gefapiksanti peab kasutama ettevaatusega patsientidel, kellel on teadaolevalt ülitundlikkus sulfoonamiidide suhtes.

#### Äge alumiste hingamisteede infektsioon

Patsientidel, kellel tekib äge alumiste hingamisteede infektsioon, tuleb hinnata ravi gefapiksandiga ja seda individuaalselt kohandada (vt lõik 5.1).

#### Maitsetundlikkusega seotud kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes teatati väga sageli maitsetundlikkusega seotud kõrvaltoimetest. Enamikul patsientidel lahenesid need kõrvaltoimed peagi pärast gefapiksandi kasutamise lõpetamist (aja mediaan 5 päeva). Mõnedel patsientidel püsisid need kõrvaltoimed rohkem kui aasta pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.8).

## Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

*In vitro* uuringute (vt lõik 5.2) põhjal viidi läbi asjakohased kliinilised koostoimeuuringud ja kliiniliselt olulisi koostoimeid ei tuvastatud.

### Lapsed

Koostoimeuuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Gefapiksandi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida Lyfnua kasutamist raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

### Imetamine

Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et gefapiksant eritub rinnapiima (vt lõik 5.3).

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või Lyfnuaga ravi katkestamine/ravist hoidumine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

### Fertiilsus

Puuduvad andmed gefapiksandi toime kohta inimese fertiilsusele. Rottidel ei mõjutanud ravi gefapiksandiga paaritumist ega fertiilsust (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Gefapiksant ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Üksikjuhtudel võib pärast gefapiksandi manustamist esineda pearinglust, mis võib mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid düsgeusia (41%), ageusia (15%) ja hüpogeusia (11%).

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Gefapiksandi ohutust hinnati kahes III faasi kliinilises uuringus (COUGH-1 ja COUGH-2), milles osales kokku 1369 gefapiksandiga ravitud patsienti (15 mg või 45 mg kaks korda ööpäevas) (vt lõik 5.1). Gefapiksandi kasutamise kestus oli 52 nädalat.

Kõrvaltoimed, millest teatati gefapiksandi kasutamisel kliinilistes uuringutes, on loetletud alljärgnevas tabelis vastavalt MedDRA organsüsteemi klassile ja esinemissagedusele. Esinemissagedused on

defineeritud kui väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ) ja väga harv ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabel 1. Kõrvaltoimed**

| <b>Organsüsteemi klass</b>                              | <b>Kõrvaltoimed</b>   |
|---|---|
| <b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>                 |   |
| Sage  | Ülemiste hingamisteede infektsioon  |
| <b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>                   |   |
| Sage  | Vähenenud söögiisu  |
| <b>Närvisüsteemi häired</b>                             |   |
| Väga sage   | Düsgeusia*,<br>ageusia,<br>hüpogeusia   |
| Sage  | Maitsetundlikkuse häire,<br>pearinglus  |
| <b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b> |   |
| Sage  | Kõha**,<br>orofarüingeaalne valu  |
| <b>Seedetrakti häired</b>                               |   |
| Sage  | Iiveldus,<br>kõhulahtisus,<br>suukuivus,<br>sülje hüpersekretsioon,<br>ülakõhuvalu,<br>düspepsia,<br>suu hüpoesteesia,<br>suu paresteesia |
| <b>Psühhiaatrilised häired</b>                          |   |
| Sage  | Unetus  |
| <b>Neerude ja kuseteede häired</b>                      |   |
| Aeg-ajalt   | Kuseteede kivi,<br>nefrolitiaas,<br>kusepõie kivi   |

\*Düsgeusiat kirjeldati sageli kui kibedat maitset, metallimaitset või soolast maitset.

\*\*Kõha hõlmab teateid kõha „halvenemise“, „ägenemise“, „tugevnemise“ või „suurenemise“ kohta.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Maitsetundlikkusega seotud kõrvaltoimed*

Enamikul maitsetundlikkusega seotud kõrvaltoimetega (düsgeusia, ageusia, hüpogeusia ja maitsetundlikkuse häire) patsientidest algasid kõrvaltoimed 9 päeva jooksul pärast gefapiksandiga ravi alustamist; enamasti olid need tugevuselt kerged (65%) kuni mõõdukad (32%). Maitsetundlikkusega seotud kõrvaltoimed lahenesid 96%-l patsientidest, sealhulgas 25%-l teatati lahenemisest viimase gefapiksandi annuse manustamise ajal või enne seda. Maitsetundlikkusega seotud kõrvaltoimed püsisid kauem kui üks aasta pärast ravi lõpetamist 1,6%-l (7/447) patsientidest gefapiksandi rühmas ja 12,8%-l (6/47) patsientidest platseeborühmas. Ravi lõpetamiseni viinud kõrvaltoimeid esines 22%-l gefapiksandiga ravi saanud patsientidest. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks, mis viisid ravi lõpetamiseni, olid düsgeusia (9%) ja ageusia (4%).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Kliinilises uuringus 8 terve isikuga, kellele manustati gefapiksandi annust 1800 mg kaks korda ööpäevas (40 korda suurem kui inimese soovitatav annus) kuni 14 päeva, leiti uuritavate uriinis gefapiksandist moodustunud kristalle. Neerude ja kuseteede kahjustusele viitavaid tõendeid ei täheldatud.

III faasi uuringute jooksul kirjeldatud üleannustamise juhtude puhul kõrvaltoimetest ei teatatud.

Üleannustamise korral tuleb jälgida patsienti kõrvaltoimete suhtes ja rakendada sobivaid toetavaid meetmeid. Gefapiksant on hemodialüüsi abil osaliselt organismist eemaldatav.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised köha pärssivad ained, ATC-kood: R05DB29

#### Toimemehhanism

Gefapiksant on retseptori P2X3 selektiivne antagonist. Gefapiksant toimib ka retseptori alatüübile P2X2/3. P2X3-retseptorid on ATP-sidemega ioonikanalid, mida leidub hingamisteedes uiträrvi sensorsetes C-kiududes. C-närvikiud aktiveeruvad vastusena põletikule või keemilistele ärritajatele. Põletiku tingimustes vabastavad hingamisteede limaskestarakud ATP-d. Ekstratsellulaarse ATP seondumist P2X3-retseptoritele tajutakse C-kiudude poolt kahjustuse signaalina. C-kiudude aktiveerumine, mida patsient tunnetab köhimistungina, vallandab köharefleksi. Blokeerides ATP signaali P2X3-retseptorite kaudu, vähendatakse ekstratsellulaarse ATP poolt indutseeritud liigset sensoorse närvi aktivatsiooni ja liigset köha.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Lyfnua efektiivsust ravile allumatu või ebaselge põhjusega kroonilise köha ravis uuriti kahes 52-nädalases mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus täiskasvanutel, kellel oli kas ravile allumatu või ebaselge põhjusega krooniline köha. Ravile allumatut kroonilist köha (RCC, *refractory chronic cough*) defineeriti kui köha, mis oli seotud kaasuva haigusseisundiga (nt astma, gastroösofageaalne reflukshaigus või ülemiste hingamisteede köha sündroom), mis oli püsiv vaatamata piisavale kaasuva haigusseisundi ravile. Ebaselge põhjusega kroonilist köha (UCC, *unexplained chronic cough*) defineeriti kui köha, millel puudus seos kaasuva haigusseisundiga, kuigi patsiendi seisundit oli põhjalikult kliiniliselt hinnatud.

Mõlema III faasi uuringu põhieesmärgiks oli hinnata Lyfnua efektiivsust 24 tunni köhasageduse vähendamisel võrreldes platseeboga. Teised eesmärgid olid köhimise sageduse vähendamine ärkveloleku ajal ja köhaspetsiifiline elukvaliteet. Mõlemas uuringus randomiseeriti patsiendid manustama kaks korda ööpäevas kas Lyfnua annuseid 45 mg, 15 mg või platseebot. Uuringus COUGH-1 (NCT03449134) oli esmane efektiivsuse periood 12 nädalat, millele järgnes pimendatud jätkuperiood kestusega 40 nädalat. Uuringus COUGH-2 (NCT03449147) oli esmane efektiivsuse periood 24 nädalat, millele järgnes pimendatud jätkuperiood kestusega 28 nädalat.

Uuringutesse COUGH-1 ja COUGH-2 kaasatud patsiendid olid sel ajal mittersuitsetajad, ei kasutanud angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitoreid, neil oli diagnoositud kas RCC või UCC ning nende krooniline köha oli kestnud kauem kui 1 aasta. Enamik patsientidest olid naised (75%), valgest rassist (80%) ja pärit Euroopast (53%), keskmise vanusega 58 aastat (vahemik 19...89); 7% patsientidest olid vanemad kui 75 aastat. Kokku 61,5%-l patsientidest oli diagnoositud RCC, 38,5%-l UCC ning kroonilise köha keskmine kestus oli 11 aastat.

### Kõhimise sagedus

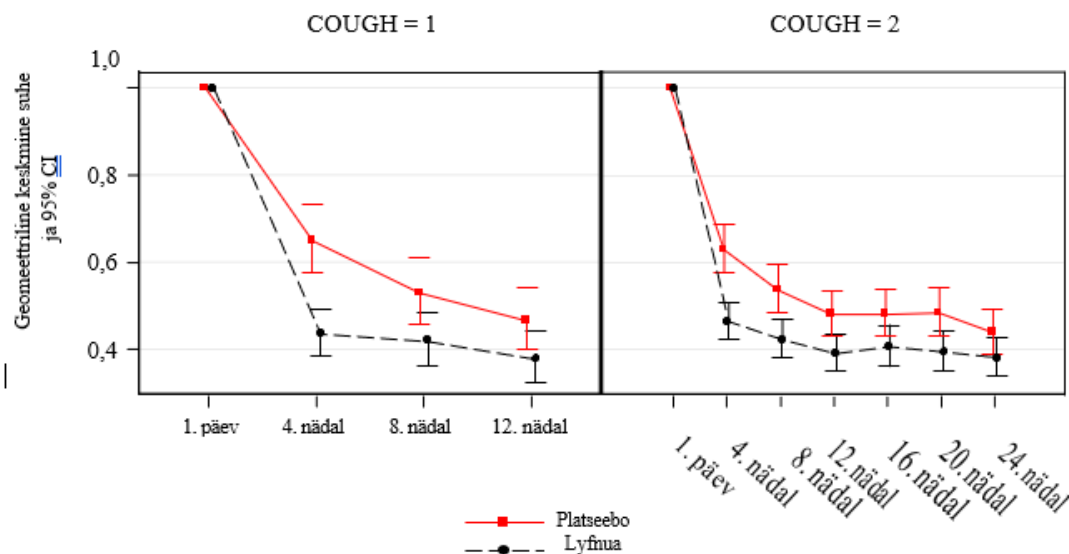
Uuringutes COUGH-1 ja COUGH-2 esines Lyfnua annusega 45 mg kaks korda ööpäevas ravitud patsientidel oluline vähenemine 24 tunni kõhimise sageduses võrreldes platseeboga (tabel 2). 24 tunni kõhimise sageduse vähenemist täheldati 4. nädalaks ning see püsis kogu esmase efektiivsusperioodi jooksul (12 nädalat uuringus COUGH-1 ja 24 nädalat uuringus COUGH-2; joonis 1).

Gefapiksanti 15 mg kaks korda ööpäevas saanud rühmas ei täheldatud 24 tunni kõhimise sageduse olulist vähenemist kummaski uuringus.

**Tabel 2. 24 tunni kõhimise sageduse tulemused Lyfnua annusega 45 mg kaks korda ööpäevas (COUGH-1 ja COUGH-2)**

|   | COUGH-1                |           | COUGH-2                |           |
|---|------------------------|-----------|------------------------|-----------|
|   | Lyfnua                 | Platseebo | Lyfnua                 | Platseebo |
| N   | 243                    | 243       | 439                    | 435       |
| <b>Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja</b>   |                        |           |                        |           |
| <b>24 tunni kõhimise sagedus (kõhimiste arv tunni kohta)</b>  |                        |           |                        |           |
| Ravieelne (geomeetriline keskmine)  | 18,24                  | 22,83     | 18,55                  | 19,48     |
| 12. nädal (COUGH-1) või 24. nädal (COUGH-2) (geomeetriline keskmine)  | 7,05                   | 10,33     | 6,83                   | 8,34      |
| 12. nädal (COUGH-1) või 24. nädal (COUGH-2) (vähenemise % võrreldes ravieelsega)  | -61,35                 | -54,77    | -63,17                 | -57,19    |
| Vähenemine võrreldes platseeboga (vähenemise % ja 95% CI) <sup>†</sup>  | -18,52 (-32,76; -1,28) |           | -13,29 (-24,74; -0,10) |           |
| p-väärtus   | 0,036                  |           | 0,048                  |           |
| N = analüüsi kaasatud patsientide arv. CI = usaldusintervall.<br><sup>†</sup> Puuduvad algväärtused arutati soo ja piirkonna alusel, millele järgnes puuduvate andmete mitmekordne imputeerimine (m = 50 imputeeritud andmestikku) kõigi järelkontrolli visiitide puhul, kasutades kovariaatidena ravi, sugu, piirkonda ja teisi järelkontrolli visiite. Pärast imputeerimist viidi läbi kovariatsiooni mudelanalüüs (ANCOVA) huvipakkuva ajahetke kohta ravi, algtaseme, soo ja piirkonna kovariaatide järgi kohandades. |                        |           |                        |           |

**Joonis 1. 24 tunni köhimise sageduse analüüs ajas Lyfnua annusega 45 mg kaks korda ööpäevas (COUGH-1 ja COUGH-2)**



*Köhaspetsiifiline elukvaliteet*

COUGH-2 oli spetsiifilise ülesehitusega uuring Lyfnua mõju uurimiseks köhaspetsiifilisele elukvaliteedile võrreldes platseeboga, mõõdetuna Leicesteri köhaküsimustiku (*Leicester Cough Questionnaire*, LCQ) abil (võimalikud skoorid vahemikus 3...21, kus suurem skoor väljendab paremat elukvaliteeti). Kliiniliselt olulisena määratleti LCQ koguskoori paranemine  $\geq 1,3$  punkti võrra ravieelsega võrreldes. Uuringus COUGH-2 olid väljavaated köhaspetsiifilise elukvaliteedi kliiniliselt oluliseks paranemiseks märkimisväärselt paremad Lyfnua 45 mg ravirühmas võrreldes platseeborühmaga, vastavalt 24. nädalal mõõdetud tulemustele (vt tabel 3).

**Tabel 3. Köhaspetsiifiline elukvaliteet Lyfnua annusega 45 mg kaks korda ööpäevas (COUGH-2): patsientide osakaal, kellel esines 24. nädalal LCQ koguskoori suurenemine võrreldes algtasemega  $\geq 1,3$  punkti võrra**

|   | Lyfnua             | Platseebo |
|---|--------------------|-----------|
| N   | 439                | 435       |
| Küsimustikule vastanud patsiendid* (%)                                  | 75,7               | 68,1      |
| Hinnanguline šansside suhe vs. platseebo (95% CI) <sup>†</sup>          | 1,46 (1,07; 1,99)  |           |
| Hinnanguline erinevus <sup>†</sup> vs. platseebo (95% CI) <sup>††</sup> | 7,63 (1,34; 13,76) |           |
| p-väärtus <sup>†</sup>  | 0,016              |           |

N = patsientide arv, kelle kohta olid saadaval 24. nädala andmed;  
 \* vastanute protsent 24. nädalal. Vastanute arv arutati mitme imputatsiooni keskmistamise teel; Lyfnua ja platseeborühmas oli vastavalt ligikaudu 332 ja 296 vastanut.  
 CI = usaldusintervall. LCQ = Leicesteri köhaküsimustik.  
<sup>†</sup> Puuduvad algväärtused arutati soo ja piirkonna alusel, millele järgnes puuduvate andmete mitmekordne imputeerimine (m = 50 imputeeritud andmestikku) kõigi järelkontrolli visiitide puhul, kasutades kovariaatidena ravi, sugu, piirkonda ja teisi järelkontrolli visiite. Pärast imputeerimist viidi läbi logistiline regressioon dihotomiseeritud skooride kohta huvipakkuval ajahetkel ravi, LCQ algtaseme (pideva) koguskoori, soo ja piirkonna kovariaatide järgi kohandades.  
<sup>††</sup> Põhineb *bootstrap*-meetodil.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Lyfnuaga (gefapiksant) läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta ebaselge põhjusega või kroonilise ravile allumatu kõha ravi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).



## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Gefapiksandi farmakokineetikat on uuritud tervetel täiskasvanutel ja RCC või UCC-ga täiskasvanutel ning see oli neis kahes populatsioonis sarnane. Ravi korral 45 mg gefapiksandiga kaks korda ööpäevas on tasakaaluseisundi keskmine plasma AUC 4144 ng·h/ml ja maksimaalne kontsentratsioon ( $C_{\max}$ ) 531 ng/ml. Tasakaalukontsentratsioon saavutatakse 2 päeva jooksul 1,4...1,5-kordse akumulatsioonisuhtega.

### Imendumine

Pärast gefapiksandi suukaudset manustamist jäi aeg maksimaalse plasmakontsentratsioonini ( $T_{\max}$ ) vahemikku 1...4 tundi. Ekspositsiooni suurenemised on annusega proportsionaalsed pärast korduvannuseid kuni 300 mg kaks korda ööpäevas. Gefapiksandi imendunud fraktsioon on vähemalt 78%.

### Toidu mõju

Võrreldes tühja kõhuga manustamisega ei olnud gefapiksandi ühekordse annuse 50 mg suukaudsel manustamisel koos standardse rasva- ja kaloririkka einega mõju gefapiksandi AUC või  $C_{\max}$ -i väärtustele.

### Jaotumine

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal oli keskmine tasakaalukontsentratsiooni näiv jaotusruumala pärast 45 mg suukaudse annuse manustamist hinnanguliselt 138 l.

*In vitro* seondub gefapiksant vähesel määral plasma valkudega (55%) ja vere-plasma suhe on 1,1. Prekliiniliste andmete alusel on gefapiksandi KNSi sisenemine tagasihoidlik.

### Biotransformatsioon

Maksametabolism on gefapiksandi vähetähtis eliminatsioonitee, hõlmates oksüdeerimist ja glükuroniseerimist. Pärast [ $^{14}\text{C}$ ]-gefapiksandi suukaudset manustamist leiti 14% manustatud annusest metaboliitidena uriinis ja roojas. Põhiline ravimiühend plasmas on muutumatu gefapiksant (87%) ning iga veres ringleva metaboliidi osa kogu tuvastatud radioaktiivsusest moodustab vähem kui 10%.

### Eritumine

Renaalne eritumine on gefapiksandi põhiline eliminatsioonitee. See hõlmab nii passiivset renaalset filtratsiooni kui ka aktiivseid transpordimehhanisme. Gefapiksanti leitakse uriinist algse ravimina (~64%) või metaboliitidena (~12%), ülejäänud eritub roojaga algse ravimina (~20%) või metaboliitidena (~2%). Aktiivne renaalne sekretsioon moodustab hinnanguliselt  $\leq 50\%$  kogu eritumisest. *In vitro* on gefapiksant MATE1, MATE2K, P-gp ja BCRP transporterite substraat. Gefapiksandi terminaalne poolväärtusaeg ( $t_{1/2}$ ) on 6...10 tundi.

### Patsientide erirühmad

#### Neerukahjustus

Renaalne eritumine on gefapiksandi peamine eliminatsioonitee. Kerge või mõõdukas neerukahjustus ( $e\text{GFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) ei oma kliiniliselt olulist mõju gefapiksandi ekspositsioonile.

Ravile allumatu või ebaselge põhjusega kroonilise kõhaga patsiente hõlmavas populatsiooni farmakokineetika analüüsis prognoositi gefapiksandi keskmise AUC ja  $C_{\max}$ -i suurenemist vastavalt 89% ja 54% võrra raske neerukahjustuse ( $e\text{GFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) korral, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Et säilitada sarnaseid süsteemseid ekspositsioone kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel, on soovitatav kohandada annust (vt lõik 4.2).

### *Maksakahjustus*

Maksametabolism on vähetähtis eliminatsioonitee. Enamus suukaudsest annusest leiti muutumatul kujul algse ravimina uriinist (64%) või roojast (20%). Suunatud uuringut maksakahjustusega isikutel ei tehtud, sest maksakahjustus ei mõjuta tõenäoliselt kliiniliselt olulisel määral ekspositsiooni (vt lõik 4.2).

### *Vanuse, kehakaalu, soo, etnilise kuuluvuse ja rassi mõjud*

Populatsiooni farmakokineetika alusel ei ole vanusel, kehakaalul, sool, etnilisel kuuluvusel ja rassist kliiniliselt olulist mõju gefapiksandi farmakokineetikale.

### Ravimi koostoimed

#### *Teiste ravimpreparaatide mõju gefapiksandi farmakokineetikale*

Maksametabolism on gefapiksandi vähetähtis eliminatsioonitee, ning võimalus kliiniliselt oluliste ravimikoostoitete tekkeks gefapiksandi samaaegsel manustamisel koos tsütokroom P450 (CYP) inhibiitorite või indutseerijatega või uridiin 5'-difosfoglükuroonhappe glükuronosüültransferaasi (UGT) ensüümidega on väike.

Samaaegne kasutamine koos prootonpumba inhibiitori omeprasooliga ei omanud kliiniliselt olulist mõju gefapiksandi farmakokineetikale.

*In vitro* uuringute alusel on gefapiksant mitme ravimi ja toksiinide ekstrusiooni transporteri 1 (MATE1), MATE2K, P-glükoproteiini (P-gp) ja rinnanäärmevähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat. I faasi kliinilises uuringus suurendas MATE1/MATE2K inhibiitor pürimetamiini ühekordne annus gefapiksandi AUC-d 24% võrra (see kogus ei ole kliiniliselt oluline) ning ei mõjutanud gefapiksandi  $C_{max}$ -i.

#### *Gefapiksandi mõju teiste ravimpreparaatide farmakokineetikale*

*In vitro* uuringute alusel on gefapiksandi potentsiaal põhjustada CYP inhibeerimist või induksiooni väike ning seetõttu on ebatõenäoline, et gefapiksant mõjutaks teiste ravimite CYP-i poolt vahendatud metabolismi.

Gefapiksant on MATE1, MATE2K ja orgaanilise anioone transportiva polüpeptiidi 1B1 (OATP1B1) ja OATP1B3 inhibiitor *in vitro*. Gefapiksandi manustamisel annuses 45 mg kaks korda ööpäevas on risk kliiniliselt oluliste ravimikoostoitete tekkeks nende transporterite inhibeerimise teel siiski väike. Gefapiksandi poolt orgaanilise katioonide transporter-1 (OCT1) *in vitro* inhibeerimise kliinilist tähtsust ei ole välja selgitatud. I faasi kliinilises uuringus ei mõjutanud korduvad gefapiksandi 45 mg annused OATP1B substraadi pitavastatiini ekspositsiooni.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Korduvtoksilisus

Katseloomadel, kellele manustati gefapiksanti, esines kristalluuriat ning kinnitust leidis, et enamus kuseteede kristallidest koosnes gefapiksantist.

Kuus kuud kestnud korduvtoksilisuse uuringus rottidel täheldati mikroskoopilisi muutusi neerudes (kristalse materjali olemasolu tõttu veninud tuubulid, tuubulite seina limaskestade epiteelirakkude degeneratsioon ja interstitsiaalkoe põletik), kusejuhas (laienemine ja põletik) ning kusepõies (üleminekurakkude hüperplaasia) 9 korda suurema kontsentratsiooni korral võrreldes maksimaalse soovitatava ööpäevase annusega inimestel.

Üheksa kuud kestnud suukaudse korduvtoksilisuse uuringus koertel täheldati ühel isasel koeral 35 korda suurema kontsentratsiooni puhul kui inimese maksimaalne soovitatav ööpäevane annus, uriinis kristalle, ja mikroskoopilises leius esines minimaalseid koldelisi tuubulite degeneratsioone, mis hõlmasid kohati kortikaalseid tuubuleid.

## Kartsinogeensus

Gefapiksanti kartsinogeensusu uuringud rottidel (kestusega 2 aastat) ja rasH2-transgeensetel hiirtel (kestusega 6 kuud) ei näidanud mingeid tõendeid kartsinogeensust potentsiaalist (raviga seotud kasvaja ei esinenud) kontsentratsioonide juures, mis ületasid 9-kordselt (rotid) ja 4-kordselt (hiired) ekspositsioone, mis saavutatakse inimese maksimaalse soovitatava ööpäevase annusega.

## Mutagenees

Gefapiksant ei olnud genotoksiline *in vitro* või *in vivo* uuringute seeriates, mis hõlmasid mikroobset mutageneesi testi, kromosomaalset aberratsiooni testi inimese perifeerse vere lümfotsüütides ja *in vivo* roti mikrotoomade testi.

## Reproduktsioonitoksilisus

Loomade reproduktsiooniuuringutes ei näidanud gefapiksandi suukaudne manustamine tiinetele rottidele ja küülikutele organogeneesi perioodil mingeid tõendeid teratogeensusust ega embrüofetaalsest letaalsusest kontsentratsioonide (AUC) juures, mis ületasid 6-kordselt (rotid) ja 34-kordselt (küülikud) ekspositsioone, mis esinevad inimese maksimaalse soovitatava ööpäevase annuse puhul. Ekspositsioonide juures, mis ületasid ligikaudu 11-kordselt inimese maksimaalse soovitatava ööpäevase annuse puhul esinevat ekspositsiooni, täheldati rottide loodetel kerget kehakaalu vähenemist, mida seostati emaslooma toksilisusega.

Uuringud tiinete rottide ja küülikutega näitasid, et gefapiksant kandub üle lootele, läbides platsentaarbarjääri; seejuures moodustavad plasmakontsentratsioonid lootel kuni 21% (rotid) ja 25% (küülikud) emasloomal 20. gestatsioonipäeval täheldatud kontsentratsioonidest.

Ühes laktatsiooni uuringus eritus gefapiksant imetavate rottide piima, kui seda manustati suukaudselt (ületades kuni 9-kordselt inimese maksimaalse soovitatava ööpäevase annuse korral esinevat ekspositsiooni) laktatsiooni 10. päeval. Kontsentratsioonid piimas ületasid 4 korda kontsentratsioone emaslooma plasmas üks tund pärast annustamist 10. laktatsioonipäeval.

Puudusid toimed fertiilsusele, paaritumiskäitumisele või varajasele embrüo arengule, kui gefapiksanti manustati emastele ja isastele rottidele annustes, mis ületasid kuni 9-kordselt inimese maksimaalse soovitatava ööpäevase annuse korral esinevat ekspositsiooni.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti tuum

Kolloidne veevaba ränidioksiid (E551)  
Krospovidoon (E1202)  
Hüpromelloos (E464)  
Magneesiumstearaat (E470b)  
Mannitool (E421)  
Mikrokristalliline tselluloos (E460)  
Naatriumstearüülfumaraat

#### Tableti kate

Hüpromelloos (E464)  
Titaandioksiid (E171)  
Triatsetiin (E1518)  
Punane raudoksiid (E172)  
Karnauba vaha (E903)

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Läbipaistmatud valged PVC/PE/PVdC blistrid läbisurutava alumiiniumist kattekihiga. Pakendis on 28, 56 ja 98 õhukese polümeerikattega tabletti perforeerimata blistrites (14 tabletti ühe blistrilehe kohta) ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 196 (2 pakendit, mõlemas 98) õhukese polümeerikattega tabletti perforeerimata blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**



## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISKARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lyfnua 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
gefapiksant  
*gefapixantum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 45 mg gefapiksanti (tsitraadina).

#### 3. ABIAINED

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti  
56 õhukese polümeerikattega tabletti  
98 õhukese polümeerikattega tabletti

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

#### 10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1613/001 (28 õhukese polümeerikattega tabletti)  
EU/1/21/1613/002 (56 õhukese polümeerikattega tabletti)  
EU/1/21/1613/003 (98 õhukese polümeerikattega tabletti)

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Lyfnua 45 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**MITMIKPAKENDI VÄLISKARP (SINISE RAAMIGA)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lyfnua 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
gefapiksant  
*gefapixantum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 45 mg gefapiksanti (tsitraadina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Mitmikpakend: 196 (2 pakendit, kummaski 98) õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1613/004

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Lyfnua 45 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**MITMIKPAKENDI VAHEKARP (ILMA SINISE RAAMITA)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lyfnua 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
gefapiksant  
*gefapixantum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 45 mg gefapiksanti (tsitraadina).

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

98 õhukese polümeerikattega tabletti. Mitmikpakendi osa, ei saa müüa eraldi.

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Suukaudne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/21/1613/004

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Lyfnua 45 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL  
BLISTER**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Lyfnua 45 mg tabletid  
gefapiksant  
*gefapixantum*

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

MSD

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**



## Pakendi infoleht: teave patsiendile

### Lyfnua 45 mg õhukese polümeerikattega tabletid gefapiksant (*gefapixantum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

#### Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Lyfnua ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Lyfnua võtmist
3. Kuidas Lyfnuad võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lyfnuad säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Lyfnua ja milleks seda kasutatakse

Lyfnua sisaldab toimeainet gefapiksanti.

Lyfnua on ravim, mida kasutatakse täiskasvanutel kroonilise köha (köha, mis kestab kauem kui 8 nädalat) raviks ning

- köha ei möödu isegi pärast teiste ravimite kasutamist või
- köha põhjus ei ole teada.

Lyfnua toimeaine gefapiksant pärsib liigset köhimist vallandavate närvide talitlust.

#### 2. Mida on vaja teada enne Lyfnua võtmist

##### Lyfnuad ei tohi võtta

- kui olete gefapiksandi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes **allergiline**.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Lyfnua võtmist ja ravi ajal pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui olete **allergiline** sulfoonamiidi sisaldavate ravimite suhtes;
- kui teil on **uneapnoe** – kui teil tekivad magamise ajal mööduvad hingamiskatkestused;
- kui teil tekib **äge kopsuinfektsioon või alumiste hingamisteede infektsioon (nt kopsupõletik või bronhiit)**;
- kui teil tekib **maitsetundlikkuse muutus, maitsetundlikkuse kadumine või vähenemine**, mis kestab edasi ka pärast Lyfnua kasutamise lõpetamist.

### **Lapsed ja noorukid**

Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele ja noorukitele, sest ravimit ei ole selles vanuserühmas uuritud.

### **Muud ravimid ja Lyfnua**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

### **Rasedus ja imetamine**

Ei ole teada, kas Lyfnua võib kahjustada teie sündimata last. Seetõttu on parem vältida Lyfnua kasutamist raseduse ajal.

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Loomkatsed on näidanud, et Lyfnua võib erituda rinnapiima. Riski teie lapsele ei saa välistada. Te peate koos oma arstiga otsustama, kas võtta Lyfnuad või imetada.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Pärast Lyfnua võtmist võite tunda pearinglust. Kui see juhtub, ärge juhtige autot ega kasutage tööriistu või masinaid, kuni pearinglus on möödunud.

### **Lyfnua sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas Lyfnuad võtta**

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Kui palju ravimit võtta**

Lyfnua soovitatav annus on:

- üks 45 mg tablett kaks korda ööpäevas.

### **Neeruprobleemidega täiskasvanud**

Arst võib muuta seda, kui palju ja kui tihti te Lyfnuad võtate:

- kui teil on raske neerupuudulikkus ja te ei saa dialüüsi.

### **Kuidas ravimit võtta**

Neelake tablett alla tervelt. Tabletti ei tohi murda, purustada ega närida.

Võite võtta tableti koos toiduga või ilma.

### **Kui te võtate Lyfnuad rohkem, kui ette nähtud**

Kui te võtate Lyfnuad rohkem, kui ette nähtud, teatage sellest kohe oma arstile või apteekrile.

### **Kui te unustate Lyfnuad võtta**

Kui teil jääb annus võtmata, jätke see annus vahele ja jätkake järgmise annusega tavapärasel ajal.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

## Võimalikud kõrvaltoimed on järgmised:

**Väga sage** (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- muutunud maitsetundlikkus (nt metalli-, mõru või soolane maitse);
- vähenenud maitsetundlikkus;
- maitsetundlikkuse kadu.

**Sage** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- iiveldus;
- asjade muutunud maitse võrreldes varasemaga;
- köha (süvenemine, tugevnemine);
- suukuivus;
- ülemiste hingamisteede infektsioon (infektsioon hingamisteede ülaosas, sh ninas ja kurgus);
- kõhulahtisus;
- valu suus või kurgus;
- tavalisest väiksem näljatunne;
- pearinglus;
- ülakõhuvalu;
- seedehäire;
- ebatavaline tunne suus (nt kipitus või torkimistunne);
- suu tundlikkuse kadumine;
- suurenenud süljeeritus;
- unetus (unehäired).

**Aeg-ajalt** (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- kusepõie-, kuseteede- või neerukivid.

### Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Lyfnuad säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud blistril ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate, et pakend on rikutud või märkate võltsimise märke.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Lyfnua sisaldab

Toimeaine on gefapiksant. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 45 mg gefapiksanti (tsitraadina).

Teised koostisosad on (kolloidne veevaba) ränidioksiid (E551), krospovidoon (E1202), hüpromelloos (E464), magneesiumstearaat (E470b), mannitool (E421), mikrokristalliline tselluloos (E460), naatriumstearüülfumaraat. Tablettidel on õhuke polümeerikate, kattematerjal sisaldab järgmiseid

koostisosi: hüpromelloos (E464), titaandioksiid (E171), triatsetiin (E1518) ja punane raudoksiid (E172). Tabletid on viimistletud karnauba vahaga (E903).

### **Kuidas Lyfnua välja näeb ja pakendi sisu**

Lyfnua on roosa ümmargune kumer tablett, mille ühel küljel on pimetrükk „777“ ja teine külg on sile.

Lyfnua on saadaval valgetes PVC/PE/PVdC blistrites.

Lyfnua on saadaval pakendites, mis sisaldavad 28, 56 ja 98 õhukese polümeerikattega tabletti perforatsioonita blistrites (14 tabletti ühel blistrilehel ja mitmikpakendites, mis sisaldavad 196 (2 pakendit, mõlemas 98) õhukese polümeerikattega tabletti perforatsioonita blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **Müügiloo hoidja ja tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Infoleht on viimati uuendatud.**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.