

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lyfnua 45 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää gefapiksanttisitraattia määrän, joka vastaa 45 mg:aa gefapiksanttia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Vaaleanpunainen, 10 mm:n kokoinen, pyöreä ja kupera tabletti, jossa toisella puolella on merkintä ”777” ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Lyfnua on tarkoitettu aikuisille refraktorisen pitkäkestoisen yskän tai selittämättömän pitkäkestoisen yskän hoitoon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suosittelun gefapiksanttiannos on yksi 45 mg:n tabletti suun kautta kahdesti päivässä ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

#### *Unohtunut annos*

Potilaille on neuvottava, että jos annos unohtuu, kyseinen annos jätetään väliin ja hoitoa jatketaan tavanomaisen aikataulun mukaisesti. Seuraavaa annosta ei pidä ottaa kaksinkertaisena eikä määrättyä annosta suurempana.

#### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäillä potilailla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Gefapiksantin tiedetään erittyvän huomattavissa määrin munuaisten kautta. Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminnan heikentyminen on todennäköisempää, joten gefapiksantin aiheuttamien haittavaikutusten riski saattaa olla näillä potilailla suurentunut. Alkuvaiheessa lääkkeen antotiheyden suhteen on noudatettava varovaisuutta.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen on tarpeen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja jotka eivät tarvitse dialyysihoidoa. Annosta on pienennettävä yhteen 45 mg:n tablettiin, joka otetaan kerran vuorokaudessa.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Potilaista, joilla on dialyysihoidoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus, on saatavilla liian vähän tietoa annostussuositusten tekemiseksi (ks. kohta 5.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei ole tutkittu. Annoksen muuttamista ei kuitenkaan suositella, koska gefapiksantti eliminoituu vain vähäisessä määrin metaboloitumalla maksassa (ks. kohta 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää Lyfnua-valmistetta pediatrialle potilaille (alle 18-vuotiaille) refraktorisen tai selittämättömän, pitkäkestoisen yskän hoitoon.

### Antotapa

Suun kautta.

Tabletit niellään kokonaisina, ja ne voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan. Potilaita on neuvottava, ettei tabletteja saa rikkoa, murskata eikä pureskella.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Obstruktiivinen uniapnea

Potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea obstruktiivinen uniapnea (n = 19) ja jotka eivät käyttäneet PAP-hoitoa (ylipainehengityslaitetta), joka ilta nukkumaan mennessä otettiin 180 mg:n gefapiksanttiannokseen liittyi lumehoitoon verrattuna pienempi SaO<sub>2</sub>-keskiarvo ja suurempi sen ajan keskiarvo, jona SaO<sub>2</sub> oli alle 90 % kaikkien univaiheiden aikana. Näiden löydösten kliinistä merkitystä gefapiksantin (45 mg kahdesti päivässä) käytölle sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on refraktorinen tai selittämätön pitkäkestoisen yskä ja samanaikainen obstruktiivinen uniapnea, ei tunneta. Obstruktiivista uniapneaa sairastaville potilaille on harkittava uniapnean asianmukaista hoitoa ennen gefapiksanttihoidon aloittamista.

### Yliherkkyys

Gefapiksantti sisältää sulfonamidiosan, mutta lääkeaineen katsotaan olevan ei-sulfonyyliaryyliamiini. Gefapiksanttia ei ole tutkittu potilailla, joilla on anamneesissa yliherkkyttä sulfonamideille. Siksi ristiylherkkyttä sulfonamidiyliherkkyuden kanssa ei voida sulkea pois. Gefapiksanttia on käytettävä varoen potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä sulfonamideille.

### Akuutti alahengitystieinfektio

Gefapiksanttihoito on arvioitava ja sitä on muutettava yksilöllisesti potilailla, joille kehittyy akuutti alahengitystieinfektio (ks. kohta 5.1).

### Makuaistiin liittyvät haittavaikutukset

Makuaistiin liittyviä haittavaikutuksia ilmoitettiin kliinisissä tutkimuksissa hyvin yleisesti. Useimmilla potilailla nämä haittavaikutukset korjaantuivat pian gefapiksanttihoidon lopettamisen jälkeen

(mediaaniaika 5 päivää). Muutamilla potilailla nämä reaktiot jatkuivat yli vuoden ajan hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

*In vitro* -tutkimusten perusteella (ks. kohta 5.2) tehtiin asiaankuuluvia kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole tunnistettu.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja gefapiksantin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Lyfnua-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

##### Imetys

Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet gefapiksantin erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Lyfnua-hoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

##### Hedelmällisyys

Gefapiksantin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Gefapiksantihoidolla ei ole todettu olevan vaikutuksia rottien parittelukseen tai hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Gefapiksantilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Yksittäistapauksissa gefapiksantin annon jälkeen saattaa ilmetä huimausta, joka saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat olleet dysgeusia (41 %), ageusia (15 %) ja hypogeusia (11 %).

## Haittavaikutustaulukko

Gefapiksantin turvallisuutta arvioitiin kahdessa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa (COUGH-1 ja COUGH-2). Niihin osallistui yhteensä 1 369 potilasta, jotka saivat gefapiksanttia (15 mg tai 45 mg kahdesti päivässä) (ks. kohta 5.1). Gefapiksanttilääkityksen kesto oli 52 viikkoa.

Seuraavassa taulukossa luetellaan kliinisissä tutkimuksissa gefapiksanttihoiton yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaan.

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1 / 1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1 / 10\,000$ ,  $< 1 / 1\,000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1 / 10\,000$ ).

**Taulukko 1: Haittavaikutukset**

| <b>Elinjärjestelmä</b>                          | <b>Haittavaikutukset</b>                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infektiot</b>                                |                                                                                                                                            |
| Yleinen                                         | Ylähengitystieinfektio                                                                                                                     |
| <b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>            |                                                                                                                                            |
| Yleinen                                         | Ruokahalun heikentyminen                                                                                                                   |
| <b>Hermosto</b>                                 |                                                                                                                                            |
| Hyvin yleinen                                   | Dysgeusia*,<br>ageusia,<br>hypogeusia                                                                                                      |
| Yleinen                                         | Makuaistin häiriö,<br>huimaus                                                                                                              |
| <b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b> |                                                                                                                                            |
| Yleinen                                         | Yskä**,<br>kipu suun ja nielun alueella                                                                                                    |
| <b>Ruoansulatuselimistö</b>                     |                                                                                                                                            |
| Yleinen                                         | Pahoinvointi,<br>ripuli,<br>suun kuivuminen,<br>syljen liikaeritys,<br>ylävatsakipu,<br>dyspepsia,<br>suun hypoestesia,<br>suun parestesia |
| <b>Psyykkiset häiriöt</b>                       |                                                                                                                                            |
| Yleinen                                         | Unettomuus                                                                                                                                 |
| <b>Munuaiset ja virtsatiet</b>                  |                                                                                                                                            |
| Melko harvinainen                               | Virtsatiekivi,<br>nefrolitiaasi,<br>virtsarakkovi                                                                                          |

\*Dysgeusiaa ilmoitettiin yleisesti seuraavasti: karvas maku, metallinen maku tai suolainen maku.

\*\*Yskä-haittavaikutus sisältää seuraavat ilmoitukset: ”yskän paheneminen”, ”yskän pahenemisvaiheet”, ”yskän lisääntyminen” ja ”lisääntynyt yskä”.

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### *Makuaistiin liittyvät haittavaikutukset*

Suurimmalla osalla potilaista, joilla oli makuaistiin liittyviä haittavaikutuksia (dysgeusia, ageusia, hypogeusia tai makuaistin häiriö), haittavaikutus ilmeni 9 päivän kuluessa gefapiksanttihoiton aloittamisesta; valtaosa haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan lieviä (65 %) tai keskivaikeita (32 %). Makuaistiin liittyvät haittavaikutukset korjaantuivat 96 %:lla potilaista, ja 25 % ilmoitti haitan korjaantuneen viimeisen gefapiksanttiannoksen saamisen aikaan tai ennen sitä. Makuaistiin liittyvät haittavaikutukset kestivät yli vuoden ajan hoidon lopettamisen jälkeen 1,6 %:lla potilaista (7/447) gefapiksanttiryhmässä ja 12,8 %:lla potilaista (6/47) lumelääkeryhmässä. Gefapiksanttihoitoa saaneista potilaista 22 %:lla ilmeni haittavaikutuksia, jotka johtivat hoidon lopettamiseen. Yleisimmin ilmoitetut hoidon lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset olivat dysgeusia (9 %) ja ageusia (4 %).

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa 8 terveelle tutkittavalle annettiin gefapiksanttia 1 800 mg kahdesti päivässä (40-kertainen annos ihmiselle suositeltuun annokseen nähden) enintään 14 päivän ajan, tutkittavien virtsassa havaittiin gefapiksantista muodostuneita kiteitä. Munuaisiin tai virtsateihin kohdistuvista vaurioista ei havaittu näyttöä.

Vaiheen III tutkimusten aikana ilmoitettujen yliannostustapausten yhteydessä ei ilmoitettu haittatapahtumia.

Yliannostustapauksessa potilasta on tarkkailtava haittavaikutusten varalta, ja asianmukaiset tukitoimet on aloitettava. Gefapiksanti poistuu osittain hemodialyysillä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut yskänhillitsijät, ATC-koodi: R05DB29

#### Vaikutusmekanismi

Gefapiksanti on selektiivinen P2X3-reseptorin antagonisti. Gefapiksanti vaikuttaa myös P2X2/3-reseptorialatyyppejä vastaan. P2X3-reseptorit ovat ATP:n säätlemiä ionikanavia, joita on hengitysteissä kiertäjähieron sensorisissa C-hermosyissä. C-hermosyyt aktivoituvat reaktiona tulehdukseen tai ärsyttäviin kemikaaleihin. ATP:ta vapautuu hengitysteiden limakalvojen soluista tulehdusolosuhteissa. C-hermosyyt tulkitsevat solunulkoisen ATP:n sitoutumisen P2X3-reseptoreihin vaurion merkiksi. Potilas aistii C-hermosyiden aktivaation tarpeena yskää, ja yskänrefleksi aktivoituu. P2X3-reseptorivälitteisen ATP-signaalinvälityksen salpaus vähentää solunulkoisen ATP:n indusoimaa liiallista tuntohermojen aktivaatiota ja liiallista yskää.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Lyfnua-valmisteen tehoa refraktorisen tai selittämättömän pitkäkestoisen yskän hoidossa arvioitiin kahdessa 52 viikon pituisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistuneilla aikuisilla oli joko refraktorinen tai selittämätön pitkäkestoinen yskä. Refraktorisen pitkäkestoisen yskän määritelmänä oli samanaikaiseen sairauteen (esim. astmaan, ruokatorven refluksitautiin tai ylähengitysteiden yskäoireyhtymään) liittyvä yskä, joka jatkui samanaikaisen sairauden asianmukaisesta hoidosta huolimatta. Selittämättömän pitkäkestoisen yskän määritelmänä oli yskä, johon ei havaittu liittyvän mitään samanaikaista sairautta huolellisesta kliinisestä arvioinnista huolimatta.

Kummankin vaiheen III tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida Lyfnua-hoidon tehoa 24 tunnin yskimistiheyden pienentämisessä lumelääkkeeseen verrattuna. Toissijaisia tavoitteita olivat pienentynyt yskimistiheys valveillaolon aikana ja yskäspesifinen elämänlaatu. Kummassakin tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin saamaan Lyfnua-valmistetta kahdesti päivässä annoksilla 45 mg tai 15 mg tai lumelääkettä. COUGH-1-tutkimuksen (NCT03449134) ensisijainen tehon arviointijakso kesti 12 viikkoa, minkä jälkeen oli 40 viikon pituinen sokkoutettu jatkovaihe. COUGH-2-tutkimuksen

(NCT03449147) ensisijainen tehon arviointijakso kesti 24 viikkoa, minkä jälkeen oli 28 viikon pituinen sokkoutettu jatkovaihe.

COUGH-1- ja COUGH-2-tutkimuksiin otetut potilaat olivat sillä hetkellä tupakoimattomia, eivät käyttäneet angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjiä, heillä oli todettu refraktorinen tai selittämätön pitkäkestoinen yskä, ja yskä oli jatkunut yli 1 vuoden ajan. Useimmat potilaat olivat naispuolisia (75 %), valkoihoisia (80 %) ja eurooppalaisia (53 %); ikäkeskiarvo oli 58 vuotta (vaihteluväli 19–89 vuotta), ja 7 % potilaista oli yli 75-vuotiaita. Yhteensä 61,5 %:lla potilaista oli todettu refraktorinen pitkäkestoinen yskä ja 38,5 %:lla selittämätön pitkäkestoinen yskä. Pitkäkestoisesta yskästä keskimääräinen kesto oli 11 vuotta.

#### *Yskimistiheys*

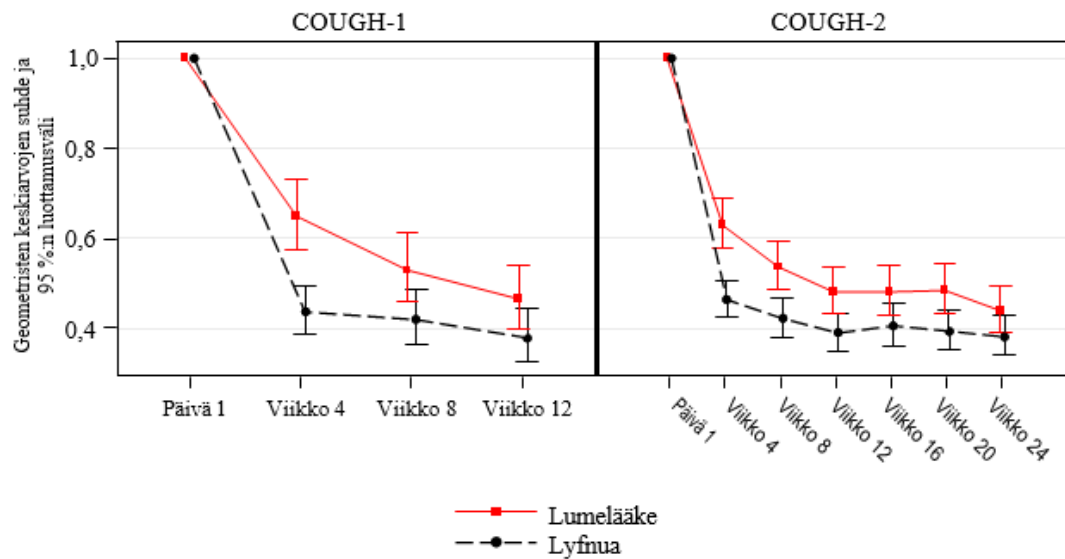
COUGH-1- ja COUGH-2-tutkimuksissa potilailla, jotka saivat Lyfnua-hoitoa 45 mg kahdesti päivässä, todettiin 24 tunnin yskimistiheyden pienentyneen merkitsevästi verrattuna lumehoitoon (taulukko 2). 24 tunnin yskimistiheyden pieneneminen havaittiin viikkoon 4 mennessä, ja vaikutus säilyi koko ensisijaisen tehokajson ajan (12 viikkoa COUGH-1-tutkimuksessa ja 24 viikkoa COUGH-2-tutkimuksessa; kuva 1).

Gefapiksantia 15 mg kahdesti päivässä saaneiden tutkittavien ryhmässä ei havaittu merkitsevää 24 tunnin yskimistiheyden pienenemistä kummassakaan tutkimuksessa.

#### **Taulukko 2: 24 tunnin yskimistiheys, Lyfnua 45 mg kahdesti päivässä -hoidon tulokset (COUGH-1 ja COUGH-2)**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | COUGH-1                |           | COUGH-2                |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------|------------------------|-----------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Lyfnua                 | Lumelääke | Lyfnua                 | Lumelääke |
| N                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 243                    | 243       | 439                    | 435       |
| <b>Ensisijainen tehoa koskeva päätemuuttuja</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                        |           |                        |           |
| <b>24 tunnin yskimistiheys (yskäisyjen määrä tunnissa)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                        |           |                        |           |
| Lähtötilanne (geometrisen keskiarvo)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 18,24                  | 22,83     | 18,55                  | 19,48     |
| Viikko 12 (COUGH-1) tai viikko 24 (COUGH-2) (geometrisen keskiarvo)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 7,05                   | 10,33     | 6,83                   | 8,34      |
| Viikko 12 (COUGH-1) tai viikko 24 (COUGH-2) (prosentuaalinen pieneneminen lähtötilanteesta)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | -61,35                 | -54,77    | -63,17                 | -57,19    |
| Vähentyminen suhteessa lumelääkkeeseen (prosentuaalinen pieneneminen ja 95 %:n luottamusväli) <sup>†</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | -18,52 (-32,76, -1,28) |           | -13,29 (-24,74, -0,10) |           |
| p-arvo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 0,036                  |           | 0,048                  |           |
| N = Analyysiin sisältyneiden tutkittavien kokonaismäärä.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                        |           |                        |           |
| <sup>†</sup> Puuttuvat lähtötilanteen arvot imputoituihin sukupuolen ja maantieteellisen alueen perusteella, minkä jälkeen tehtiin puuttuvien tietojen moni-imputointi (m = 50 imputoitua tietoa-ainesta) kaikkien seurantakäyntien osalta käyttäen kovariaatteina hoitoa, sukupuolta, maantieteellistä aluetta ja muita seurantakäyntejä. Imputoinnin jälkeen suoritettiin kovarianssianalyysi (ANCOVA) tarkasteltuna ajankohtana, ja tulokset korjattiin hoidon, lähtötilanteen, sukupuolen ja maantieteellisen alueen kovariaattien suhteen. |                        |           |                        |           |

**Kuva 1: 24 tunnin yskimistiheyden analyysi ajan myötä Lyfnua 45 mg kahdesti päivässä -hoidolla (COUGH-1 ja COUGH-2)**



#### Yskäspesifinen elämänlaatu

COUGH-2-tutkimus suunniteltiin nimenomaan arvioimaan Lyfnua-hoidon vaikutusta yskäspesifiseen elämänlaatuun verrattuna lumehoitoon ja mitattuna LCQ-kyselylomakkeella (Leicester Cough Questionnaire; mahdollisten pistemäärien vaihteluväli on 3–21, ja suurempi pistemäärä tarkoittaa parempaa elämänlaatua). LCQ-kokonaispistemäärän suureneminen lähtötilanteesta vähintään 1,3 pisteellä määriteltiin kliinisesti merkittäväksi. COUGH-2-tutkimuksessa yskäspesifisen elämänlaadun kliinisesti merkittävä paraneminen oli merkitsevästi todennäköisempää Lyfnua 45 mg -hoitoryhmässä kuin lumelääkeryhmässä viikon 24 kohdalla mitattuna (ks. taulukko 3).

**Taulukko 3: Yskäspesifinen elämänlaatu Lyfnua 45 mg kahdesti päivässä -hoitoa saaneilla (COUGH-2): niiden potilaiden osuus, joilla LCQ-kokonaispistemäärä viikolla 24 oli suurentunut lähtötilanteesta vähintään 1,3 pisteellä**

|                                                                              | Lyfnua             | Lumelääke |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------|
| N                                                                            | 439                | 435       |
| Vasteen saaneita* (%)                                                        | 75,7               | 68,1      |
| Arvioitu kerroinsuhde vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli) <sup>†</sup>      | 1,46 (1,07, 1,99)  |           |
| Arvioitu ero <sup>†</sup> vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli) <sup>††</sup> | 7,63 (1,34, 13,76) |           |
| p-arvo <sup>†</sup>                                                          | 0,016              |           |

N = Sellaisten tutkittavien määrä, joilta oli tietoja saatavilla viikon 24 kohdalla.

\* Vasteen saaneiden prosentiosuus viikon 24 kohdalla. Vasteen saaneiden lukumäärä on ilmoitettu usean imputoinnin keskiarvona. Lyfnua-valmistetta saaneessa ryhmässä oli noin 332 vasteen saanutta ja lumeryhmässä noin 296 vasteen saanutta.

LCQ = Leicester Cough Questionnaire.

<sup>†</sup>Puuttuvat lähtötilanteen arvot imputoitiin sukupuolen ja maantieteellisen alueen perusteella, minkä jälkeen tehtiin puuttuvien tietojen moni-imputointi (m = 50 imputoitua tietoaainestoa) kaikkien seurantakäyntien osalta käyttäen kovariaatteina hoitoa, sukupuolta, maantieteellistä aluetta ja muita seurantakäyntejä. Imputoinnin jälkeen suoritettiin logistinen regressioanalyysi tarkastellun ajankohdan dikotomisoiduista pistemääristä, ja tulokset korjattiin hoidon, lähtötilanteen (jatkuvan) LCQ-kokonaispistemäärän, sukupuolen ja maantieteellisen alueen kovariaattien suhteen.

<sup>††</sup>Perustuu bootstrap-menetelmään.



## Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Lyfnua-valmisteen (gefapiksantti) käytöstä selittämättömän tai pitkäkestoisen refraktorisen yskän hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Gefapiksantin farmakokinetiikkaa tutkittiin terveillä aikuisilla ja aikuisilla, joilla oli refraktorinen tai selittämätön pitkäkestoinen yskä, ja farmakokinetiikka oli näissä populaatioissa samankaltainen. Kun gefapiksanttia annetaan 45 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, vakaan tilan keskimääräinen AUC plasmassa on 4 144 ng h/ml ja huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) 531 ng/ml. Vakaa tila saavutetaan 2 vuorokauden kuluessa, ja kumuloitumissuhde on 1,4–1,5-kertainen.

### Imeytyminen

Kun gefapiksanttia annettiin suun kautta, aika huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa ( $t_{max}$ ) oli 1–4 tuntia. Toistuvilla annoksilla altistus suurenee suhteessa annokseen, kun annokset ovat enintään 300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Gefapiksantin imeytyvä osuus on vähintään 78 %.

### *Ruoan vaikutus*

Gefapiksantin 50 mg:n kerta-annoksen anto suun kautta tavanomaisen runsasrasvaisen ja runsaskalorisen aterian yhteydessä ei paastotilaan verrattuna vaikuttanut gefapiksantin AUC- tai  $C_{max}$ -arvoihin.

### Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella keskimääräinen vakaan tilan näennäinen jakautumistilavuus on suun kautta otetun 45 mg:n annoksen jälkeen arviolta 138 litraa.

*In vitro* gefapiksantin sitoutuminen proteiineihin on vähäistä (55 %), ja veren ja plasman gefapiksanttipitoisuuksien suhde on 1,1. Prekliinisten tutkimusten perusteella gefapiksantin pääsy keskushermostoon on vähäistä.

### Biotransformaatio

Maksametabolian merkitys gefapiksantin eliminaatiossa on pieni, ja siihen kuuluvat hapettuminen ja glukuronidaatio. Kun [ $^{14}C$ ]-gefapiksanttia annettiin suun kautta, 14 % annetusta annoksesta havaittiin metaboliitteina virtsassa ja ulosteessa. Muuttumaton gefapiksantti on pääasiallinen lääkeaineeseen liittyvä komponentti plasmassa (87 %), ja kunkin verenkierron havaitun metaboliitin osuus oli alle 10 %:sta havaitusta kokonaisradioaktiivisuudesta.

### Eliminaatio

Gefapiksantin pääasiallinen eliminaatioreitti on erittyminen munuaisten kautta, ja siihen kuuluu sekä passiivisen suodatuksen että aktiivisen kuljetuksen mekanismeja. Gefapiksanttia havaitaan virtsassa kanta-aineena (~ 64 %) tai metaboliitteina (~ 12 %), ja loppuosa on ulosteessa kanta-aineena (~ 20 %) tai metaboliitteina (~ 2 %). Aktiivisen munuaisten kautta tapahtuvan erityksen osuudeksi arvioitiin ≤ 50 % kokonaiseliminaatiosta. *In vitro* gefapiksantti on MATE1-, MATE2K-, P-gp- ja BCRP-kuljettajaproteiinien substraatti. Gefapiksantin terminaalinen puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) on 6–10 tuntia.

## Erityisryhmät

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Gefapiksantin pääasiallinen eliminaatioreitti on erittyminen munuaisten kautta. Lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (eGFR  $\geq$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ei vaikuta gefapiksanttialtistukseen kliinisesti merkittävästi.

Populaatiofarmakokineettisessa analyysissä arvioitiin potilaita, joilla oli refraktorinen tai selittämätön pitkäkestoinen yskä. Keskimääräisen AUC-arvon ennustettiin suurenevan 89 % ja keskimääräisen C<sub>max</sub>-arvon 54 % potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), verrattuna potilaisiin, joilla munuaiset toimivat normaalisti. Jotta systeeminen altistus pysyisi samankaltaisena kuin potilailla, joilla munuaiset toimivat normaalisti, suositellaan annoksen muuttamista (ks. kohta 4.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

Maksametabolian merkitys lääkeaineen eliminaatiossa on pieni. Suurin osa suun kautta otetusta annoksesta todettiin muuttumattomana kanta-aineena virtsassa (64 %) tai ulosteessa (20 %). Nimenomaan maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty erillistä tutkimusta, koska maksan vajaatoiminta ei todennäköisesti vaikuta altistukseen kliinisesti merkittävästi (ks. kohta 4.2).

### *Iän, painon, sukupuolen, etnisen taustan ja rodun vaikutukset*

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä, painolla, sukupuolella, etnisellä taustalla ja rodulla ei ole kliinisesti merkittäviä vaikutuksia gefapiksantin farmakokinetiikkaan.

## Lääkkeiden yhteisvaikutukset

### *Muiden lääkkeiden vaikutukset gefapiksantin farmakokinetiikkaan*

Maksametabolian merkitys gefapiksantin eliminaatiossa on vähäinen, ja kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten todennäköisyys on pieni, kun gefapiksanttia annetaan samanaikaisesti sytokromi P<sub>450</sub>:n (CYP:n) tai uridiini-5'-difosfaattiglukuronyylitransferaasin (UGT:n) estäjien tai indusorien kanssa.

Protonipumpun estäjä omepratsolin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi gefapiksantin farmakokinetiikkaan.

*In vitro* -tutkimusten perusteella gefapiksantti on substraatti effluksikuljettajaproteiineille MATE1 (multidrug and toxin extrusion 1), MATE2K, P-glykoproteiini (P-gp) ja rintasyövän resistenssiproteiini (BCRP). Vaiheen 1 kliinisessä tutkimuksessa kerta-annos pyrimetamiinia, joka on MATE1:n/MATE2K:n estäjä, suurensi gefapiksantin AUC-arvoa 24 %, mikä ei ole kliinisesti merkittävä suureneminen eikä vaikuttanut gefapiksantin C<sub>max</sub>-arvoon.

### *Gefapiksantin vaikutukset muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan*

*In vitro* -tutkimusten perusteella gefapiksantin kyky estää tai indusoida CYP-entsyymejä on pieni, joten on epätodennäköistä, että gefapiksantti vaikuttaisi muiden lääkkeiden CYP-välitteiseen metaboliaan.

Gefapiksantti on MATE1:n, MATE2K:n sekä orgaanisia anioneja kuljettavien polypeptidien 1B1 (OATP1B1) ja 1B3 (OATP1B3) estäjä *in vitro*. Näiden kuljettajaproteiinien estymisen vaikutuksesta ilmenevien kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten riski on kuitenkin pieni, kun gefapiksanttia annetaan 45 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Gefapiksantti estää orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 1:n (OCT1:n) toimintaa *in vitro*, mutta tämän seikan kliinistä merkitystä ei ole varmistettu. Vaiheen 1 kliinisessä tutkimuksessa gefapiksantin anto toistuvina 45 mg:n annoksina ei vaikuttanut altistukseen pitavastatiinille, OATP1B:n substraatille.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Gefapiksanttia saaneilla laboratorioeläimillä ilmeni kristalluriaa, ja suurimman osan virtsan kiteistä vahvistettiin koostuvan gefapiksantista.

Kuuden kuukauden pituisessa toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta arvioineessa tutkimuksessa rotilla havaittiin mikroskooppisia muutoksia munuaisissa (kidemateriaalin takia pingottuneet tubulukset, tubulusten sisäpinnan epiteelisolujen rappeutuminen ja interstitiumin tulehdusreaktio), virtsanjohtimissa (laajentuminen ja tulehdusreaktio) sekä virtsarakossa (transitiosellulaarinen hyperplasia), kun altistus oli 9-kertainen ihmiselle suositellun enimmäisannoksen aiheuttamaan altistukseen nähden.

Yhdeksän kuukauden pituisessa toistuvien oraalisten annosten aiheuttamaa toksisuutta arvioineessa tutkimuksessa koirilla havaittiin kiteitä virtsassa, ja mikroskooppilla havaittiin fokaalista, minimaalista tubulusten rappeumaa, myös joissakin kortikaalisissa tubuluksissa, yhdellä uroskoiralla, jonka altistus oli 35-kertainen ihmiselle suositellun enimmäisannoksen aiheuttamaan altistukseen nähden.

#### Karsinogeenisuus

Gefapiksantin karsinogeenisuutta koskeneissa tutkimuksissa rotilla (kesto 2 vuotta) ja rasH2-siirtogeenisillä hiirillä (kesto 6 kuukautta) ei havaittu näyttöä karsinogeenisuudesta (ei hoitoon liittyviä kasvaimia), kun altistukset olivat ihmiselle suositellun enimmäisannoksen aiheuttamaan altistukseen verrattuna enintään 9-kertaisia (rotilla) ja 4-kertaisia (hiirillä).

#### Mutageneesi

Gefapiksantti ei ollut genotoksinen *in vitro*- ja *in vivo*-määritysten sarjassa, jossa arvioitiin mutageneesiä mikrobeilla sekä kromosomipoikkeavuuksia ihmisen perifeerisen veren lymfosyyteissä ja *in vivo* mikrotumatestissä rotilla.

#### Lisääntymistoksisuus

Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa tiineille rotille ja kaneille annettiin organogeenisvaiheen aikana suun kautta gefapiksanttia. Tutkimuksissa ei havaittu näyttöä teratogeenisuudesta tai alkio-/sikiöletaliteetista, kun altistukset (AUC) olivat ihmiselle suositellun enimmäisannoksen aiheuttamaan altistukseen nähden 6-kertaisia (rotilla) ja 34-kertaisia (kaneilla). Rotilla havaittiin sikiöiden painon vähäinen pieneneminen ja sen yhteydessä toksisuus emoille altistuksella, joka oli ihmiselle suositellun enimmäisannoksen aiheuttamaan altistukseen nähden noin 11-kertainen.

Tiineillä rotilla ja kaneilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että gefapiksantti läpäisee istukan ja kulkeutuu sikiöön. Pitoisuus sikiön plasmassa oli enintään 21 % (rotilla) ja 25 % (kaneilla) emoilla tiineyspäivänä 20 havaituista pitoisuuksista.

Imetystä koskeneessa tutkimuksessa gefapiksantti erittyi imettävien rottien maitoon, kun se annettiin suun kautta imetyspäivänä 10 (jolloin altistus oli enintään 9-kertainen verrattuna ihmiselle suositeltua enimmäisannosta vastaavaan altistukseen). Pitoisuus maidossa oli 4-kertainen verrattuna pitoisuuksiin, jotka todettiin emon plasmassa 1 tunnin kuluttua annoksen antamisen jälkeen imetyspäivänä 10. Kun gefapiksanttia annettiin naaras- ja urosrotille enintään 9-kertaisilla altistuksilla ihmiselle suositellun enimmäisannoksen aiheuttamaan altistukseen nähden, ei havaittu hedelmällisyyteen, parittelukykyyn eikä alkioiden varhaiskehitykseen kohdistuvia vaikutuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)  
Krospovidoni (E1202)  
Hypromelloosi (E464)  
Magnesiumstearaatti (E470b)  
Mannitoli (E421)  
Mikrokiteinen selluloosa (E460)  
Natriumstearyylifumaraatti

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi (E464)  
Titaanidioksidi (E171)  
Triasetiini (E1518)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Karnaubavaha (E903)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpikuultamattomat valkoiset PVC/PE/PVdC-läpipainopakkaukset, joissa on läpipainettava alumiinifoliokuori.

Pakkausissa on 28, 56 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa, joissa ei ole repäisyviivoja (14 tablettia levyssä), ja monipakkauksissa on 196 (2 pakkausta, joissa on 98) kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa, joissa ei ole repäisyviivoja.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

{KK/VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)  
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**

## **A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmistelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**LIITE III**  
**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**



## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lyfnua 45 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
gefapiksantti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 45 mg gefapiksanttia (sitraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

28 kalvopäällysteistä tablettia  
56 kalvopäällysteistä tablettia  
98 kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1613/001 (28 kalvopäällysteistä tablettia)  
EU/1/21/1613/002 (56 kalvopäällysteistä tablettia)  
EU/1/21/1613/003 (98 kalvopäällysteistä tablettia)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Lyfnua 45 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS MONIPAKKAUKSELLE (SISÄLTÄÄ BLUE BOX -TIEDOT)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lyfnua 45 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
gefapiksantti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 45 mg gefapiksanttia (sitraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Monipakkaus: 196 (2 pakkausta, joissa on 98) kalvopäällysteistä tablettia

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1613/004

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Lyfnua 45 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**MONIPAKKAUKSEN VÄLIPAKKAUS (ILMAN BLUE BOX -TIETOJA)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lyfnua 45 mg tabletti, kalvopäällysteinen  
gefapiksantti

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 45 mg gefapiksanttia (sitraattina).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

98 kalvopäällysteistä tablettia. Monipakkauksen osa, ei myydä erikseen.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.  
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI  
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS  
TARPEEN**

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/21/1613/004

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Lyfnua 45 mg

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI****18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**LÄPIPAINOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lyfnua 45 mg tabletit  
gefapiksantti

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

MSD

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Lyfnua 45 mg kalvopäällysteinen tabletti gefapiksantti

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Lyfnua on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lyfnua-valmistetta
3. Miten Lyfnua-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lyfnua-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä Lyfnua on ja mihin sitä käytetään

Lyfnua sisältää vaikuttavana aineena gefapiksanttia.

Lyfnua-valmistetta käytetään aikuisilla pitkäkestoisen (yli 8 viikkoa kestäneen) yskän hoitoon, jos

- yskä ei parane muita lääkkeitä käyttämällä tai
- yskän syy on tuntematon.

Lyfnua-valmisteen vaikuttava aine, gefapiksantti, estää sellaisten hermojen toimintaa, jotka aiheuttavat tavallisesta poikkeavaa yskimistä.

#### 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lyfnua-valmistetta

##### Älä ota Lyfnua-valmistetta

- jos olet **allerginen** gefapiksantille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

##### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Lyfnua-valmistetta ja Lyfnua-hoidon aikana

- jos olet **allerginen** sulfonamideja sisältäville lääkkeille
- jos sinulla on **uniapnea** – sairaus, johon kuuluu unenaikaisia hengityskatkoksia
- jos sinulle kehittyy **äkillinen keuhkoinfektio tai alahengitystieinfektio (esim. keuhkokuume tai keuhkoputkitulehdus)**
- jos sinulla ilmenee **makuaistin muutoksia tai makuaistin menetystä tai heikkenemistä**, joka jatkuu vielä Lyfnua-valmisteen käytön lopettamisen jälkeen

### **Lapset ja nuoret**

Tätä lääkevalmistetta ei saa antaa lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

### **Muut lääkevalmisteet ja Lyfnua**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

### **Raskaus ja imetys**

Ei tiedetä, voiko Lyfnua-valmisteesta olla haittaa syntymättömälle lapselle. Siksi kannattaa välttää Lyfnua-valmisteen käyttöä raskauden aikana.

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Eläinkokeissa on todettu, että Lyfnua-valmiste saattaa erittyä rintamaitoon. Lapsen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Päätäkää yhdessä lääkärin kanssa, käytätkö Lyfnua-hoitoa vai imetätkö.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Sinua saattaa huimata Lyfnua-valmisteen ottamisen jälkeen. Jos näin käy, älä aja äläkä käytä mitään työkaluja tai koneita, ennen kuin huimaus on lakannut.

### **Lyfnua sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **3. Miten Lyfnua-valmistetta otetaan**

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

### **Kuinka paljon Lyfnua-valmistetta otetaan**

Suositteltu Lyfnua-annos on

- yksi 45 mg:n tabletti kahdesti päivässä.

### **Aikuiset, joilla on munuaisvaivoja**

Lääkäri saattaa muuttaa sitä, kuinka paljon ja kuinka usein sinun on otettava Lyfnua-valmistetta, jos

- sinulla on vaikea munuaisten vajaatoiminta, etkä saa dialyysihoitoa.

### **Miten valmistetta otetaan**

Niele tabletti kokonaisena. Älä riko, murskaa tai pureskele tablettia.

Voit ottaa tabletin aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

### **Jos otat enemmän Lyfnua-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos otat liikaa Lyfnua-valmistetta, ota heti yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

### **Jos unohdat ottaa Lyfnua-valmistetta**

Jos unohdat ottaa annoksen, jätä se väliin ja ota seuraava annos normaaliin aikaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

##### **Mahdollisia haittavaikutuksia ovat:**

**Hyvin yleiset** (saattavat ilmetä useammalla kuin 1 henkilöllä kymmenestä)

- makuaistin muutokset (esimerkiksi metallinen, karvas tai suolainen maku)
- makuaistin heikentyminen
- makuaistin menetys.

**Yleiset** (saattavat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä)

- pahoinvointi
- makuaistin häiriö, jota ei ole ollut aiemmin
- yskä (yskän paheneminen tai lisääntyminen)
- suun kuivuminen
- ylähengitystieinfektio (tulehdus ylemmissä hengityselimissä, kuten nenässä tai nielussa)
- ripuli
- suun kipu tai kurkkukipu
- näläntunteen heikkeneminen
- huimaus
- ylävatsakipu (mahakipu)
- ruoansulatusvaivat
- suun tuntoaistin poikkeavuudet (esim. kihelmöinti tai pistely)
- suun tuntoaistin heikkeneminen
- lisääntynyt syljeneritys
- unettomuus (nukkumisvaikeudet).

**Melko harvinaiset** (saattavat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta)

- virtsarakko-, virtsa- tai munuaiskivet.

##### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

#### 5. Lyfnua-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä läpipainolevyssä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että pakkaus on vahingoittunut tai näyttää avatulta.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Lyfnua sisältää

Vaikuttava aine on gefapiksantti. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 45 mg gefapiksanttia (sitraattina).

Muut aineet ovat vedetön kolloidinen piidioksidi (E551), krosповidoni (E1202), hypromelloosi (E464), magnesiumstearaatti (E470b), mannitoli (E421), mikrokiteinen selluloosa (E460) ja natriumstearyylifumaraatti. Tabletit ovat kalvopäällysteisiä, ja niiden kalvopäällyste sisältää seuraavia aineosia: hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171), triasetiini (E1518) ja punainen rautaoksidi (E172). Tablettien kiillotuksessa on käytetty karnaubavahaa (E903).

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Lyfnua on vaaleanpunainen, pyöreä ja kupera tabletti, jossa toisella puolella on merkintä 777 ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

Lyfnua on valkoisissa PVC/PE/PVdC-läpipainopakkauksissa.

Lyfnua-pakkauksissa on 28, 56 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa, joissa ei ole repäisyviivoja (14 tablettia levyssä), ja Lyfnua-monipakkauksissa on 196 (2 pakkausta, joissa on 98) kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa, joissa ei ole repäisyviivoja.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

#### 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 1 883 5300  
hungary\_msd@merck.com

#### Danmark

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

#### Malta

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

SIA Merck Sharp &amp; Dohme Latvija

Tel: + 371 67364224

msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>.