

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Lyfnua 45 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 45 mg gefapiksanta u obliku gefapiksantcitrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Ružičasta, okrugla i konveksna tableta promjera 10 mm, s utisnutom oznakom „777” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lyfnua je indicirana za liječenje refraktornog ili neobjašnjivog kroničnog kašlja u odraslih bolesnika.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza gefapiksanta je jedna tableta od 45 mg dvaput na dan, peroralno. Tableta se može uzimati s hranom ili bez nje.

Propuštena doza

Bolesnike treba uputiti da ako zaborave uzeti dozu lijeka, trebaju preskočiti propuštenu dozu i nastaviti s primjenom prema uobičajenom rasporedu. Bolesnici ne smiju udvostručiti sljedeću dozu ni uzeti veću dozu od propisane.

Posebne populacije

Starije osobe (≥ 65 godina)

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Poznato je da se gefapiksant u znatnoj mjeri izlučuje putem bubrega. Budući da je u starijih bolesnika vjerojatnija smanjena funkcija bubrega, rizik od nuspojava na gefapiksant u tih bolesnika može biti veći. Potreban je oprez pri određivanju početne učestalosti primjene.

Oštećenje funkcije bubrega

Potrebno je prilagoditi dozu u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) kojima nije potrebna dijaliza. Dozu treba smanjiti tako da se uzima jedna tableta od 45 mg jedanput na dan.

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Za bolesnike u završnom stadiju bubrežne bolesti kojima je potrebna dijaliza nije dostupno dovoljno podataka da bi se mogle dati preporuke o doziranju (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Međutim, budući da jetreni metabolizam predstavlja sporedan put eliminacije gefapiksanta, ne preporučuje se prilagođavati dozu (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Lyfnua u pedijatrijskoj populaciji (bolesnici mlađi od 18 godina) za indikaciju refraktornog ili neobjašnjivog kroničnog kašlja.

Način primjene

Peroralna primjena.

Tablete treba progutati cijele, a mogu se uzimati s hranom ili bez nje. Bolesnike treba uputiti da tablete ne lome, ne drobe niti žvaču.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Opstruktivna apneja u snu

U bolesnika s umjerenom do teškom opstruktivnom apnejom u snu (engl. *obstructive sleep apnea*, OSA; $n = 19$) koji nisu primjenjivali uređaje za pozitivan tlak u dišnim putovima (engl. *positive airway pressure*, PAP), gefapiksant primijenjen u dozi od 180 mg jedanput na dan prije odlaska na spavanje bio je povezan s nižom srednjom vrijednošću saturacije kisikom (SaO_2) i većom srednjom vrijednošću udjela vremena tijekom kojega je SaO_2 bio $< 90\%$ u svim fazama sna u usporedbi s placebom. Nije poznat klinički značaj tih nalaza za primjenu gefapiksanta u dozi od 45 mg dvaput na dan u bolesnika s refraktornim kroničnim kašljem (engl. *refractory chronic cough*, RCC) ili neobjašnjivim kroničnim kašljem (engl. *unexplained chronic cough*, UCC) i popratnom OSA-om. U bolesnika s OSA-om treba razmotriti odgovarajuće liječenje OSA-e prije uvođenja liječenja gefapiksantom.

Preosjetljivost

Gefapiksant sadrži sulfonamidsku skupinu, ali smatra se da nije sulfonilarilamin. Gefapiksant se nije ispitivao u bolesnika s preosjetljivošću na sulfonamid u anamnezi, pa se kod preosjetljivosti na sulfonamid ne može isključiti križna preosjetljivost. Gefapiksant treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na sulfonamide.

Akutna infekcija donjih dišnih putova

Liječenje gefapiksantom treba ocijeniti i individualno prilagoditi u bolesnika u kojih se razvije akutna infekcija donjih dišnih putova (vidjeti dio 5.1).

Nuspojave povezane s okusom

U kliničkim su se ispitivanjima vrlo često prijavljivale nuspojave povezane s okusom. U većine bolesnika te su se nuspojave povukle ubrzo nakon prekida primjene gefapiksanta (medijan vremena 5 dana). U manjeg broja bolesnika te su reakcije ostale prisutne više od godine dana nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.8).

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Na temelju ispitivanja *in vitro* (vidjeti dio 5.2), provedena su relevantna klinička ispitivanja interakcija i nisu utvrđene nikakve klinički značajne interakcije.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni gefapiksanta u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne toksične učinke na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Lyfnua tijekom trudnoće i u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci iz ispitivanja na životinjama pokazali su da se gefapiksant izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenčad/dojenčad.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Lyfnua uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku gefapiksanta na plodnost ljudi. U štakora nije opažen učinak gefapiksanta na parenje ili plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Gefapiksant ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. U pojedinačnim se slučajevima nakon primjene gefapiksanta može javiti omaglica, koja može utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su disgeuzija (41%), ageuzija (15%) i hipogeuzija (11%).

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnost gefapiksanta ocjenjivala se u dvama kliničkim ispitivanjima faze 3 (COUGH-1 i COUGH-2) koja su trajala 52 tjedna i uključivala ukupno 1369 bolesnika s RCC-om ili UCC-om liječenih gefapiksantom (15 mg ili 45 mg dvaput na dan) (vidjeti dio 5.1). Sigurnost je potkrijepljena dvama 12-tjednim kliničkim ispitivanjima faze 3b. Ta su ispitivanja uključivala dodatnih 391 bolesnika s RCC-om ili UCC-om liječenih gefapiksantom (45 mg dvaput na dan), uključujući 185 žena s kašljem izazvanom stresnom urinarnom inkontinencijom (engl. *cough induced stress urinary incontinence*, C-SUI).

Nuspojave prijavljene kod primjene gefapiksanta u kliničkim ispitivanjima navedene su u tablici u nastavku prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 1: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojave
Infekcije i infestacije	
Često	infekcija gornjih dišnih putova
Poremećaji metabolizma i prehrane	
Često	smanjen tek
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	disgeuzija*, ageuzija, hipogeuzija
Često	poremećaj okusa, omaglica, glavobolja†
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Često	kašalj‡, orofaringealna bol
Poremećaji probavnog sustava	
Često	mučnina, proljev, suha usta, hipersekreција slina, bol u gornjem dijelu abdomena, dispepsija, oralna hipoestezija, oralna parestezija
Psihijatrijski poremećaji	
Često	nesanica
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Manje često	kamenac u mokraćnom sustavu, nefrolitijaza, kamenac u mokraćnom mjehuru

*Disgeuzija se često prijavljivala kao gorak okus, metalan okus ili slan okus u ustima.

†Glavobolja je prijavljena u kliničkom ispitivanju faze 3b među bolesnicima koje su imale C-SUI.

‡Kašalj uključuje prijavljene slučajeve „pogoršanja“, „egzacerbacije“, „pojačanja“ ili „pojačanog“ kašlja.

Opis odabranih nuspojava

Nuspojave povezane s okusom

U većine bolesnika s nuspojavama povezanim s okusom (disgeuzija, ageuzija, hipogeuzija i poremećaj okusa) nuspojave su nastupile unutar 9 dana od početka liječenja gefapiksantom; većina je bila blage (65%) do umjerene (32%) jačine. Nuspojave povezane s okusom povukle su se u 96% bolesnika, pri čemu je 25% njih prijavilo povlačenje tijekom ili prije primjene posljednje doze gefapiksanta. Nuspojave povezane s okusom ostale su prisutne više od godine dana nakon prekida liječenja u 1,6% (7/447) bolesnika u skupini liječenoj gefapiksantom odnosno u 12,8% (6/47) bolesnika u skupini koja je primala placebo. Nuspojave koje su dovele do prekida liječenja javile su se u 22% bolesnika liječenih gefapiksantom. Najčešće prijavljene nuspojave koje su dovele do prekida liječenja bile su disgeuzija (9%) i ageuzija (4%).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U kliničkom ispitivanju provedenom s 8 zdravih ispitanika koji su primali gefapiksant u dozi od 1800 mg dvaput na dan (40 puta viša doza od preporučene doze u ljudi) do 14 dana opaženi su kristali sastavljeni od gefapiksanta u urinu ispitanika. Nisu opaženi dokazi oštećenja bubrega ili mokraćnog sustava.

U slučajevima predoziranja prijavljenima tijekom ispitivanja faze 3 nisu prijavljeni štetni događaji.

U slučaju predoziranja potrebno je nadzirati bolesnika zbog moguće pojave nuspojava i uvesti odgovarajuće potporne mjere. Gefapiksant se djelomično uklanja hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali antitusici, ATK oznaka: R05DB29

Mehanizam djelovanja

Gefapiksant je selektivan antagonist receptora P2X3. Gefapiksant također djeluje protiv podtipa receptora P2X2/3. Receptori P2X3 su ionski kanali regulirani ATP-om koji se nalaze na osjetilnim C vlaknima živca vagusa u dišnim putovima. C vlakna aktiviraju se kao odgovor na upalu ili kemijske iritanse. ATP se oslobađa iz stanica sluznice dišnih putova u prisutnosti upale. C vlakna tumače vezivanje izvanstaničnog ATP-a na receptore P2X3 kao signal oštećenja. Aktivacijom C vlakana, koju bolesnik percipira kao nagon na kašalj, pokreće se refleks kašlja. Blokadom signalizacije ATP-a putem receptora P2X3 smanjuju se prekomjerna aktivacija osjetilnog živca i prekomjeren kašalj koje inducira izvanstanični ATP.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanja kod refraktornog ili neobjašnjivog kroničnog kašlja u kojima se ocjenjivala objektivna učestalost kašlja

Djelotvornost lijeka Lyfnua u liječenju refraktornog ili neobjašnjivog kroničnog kašlja ispitivala se u dvama 52-tjednim, multicentričnim, randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjima provedenima u odraslih osoba s refraktornim ili neobjašnjivim kroničnim kašljem. Refraktorni kronični kašalj (RCC) definirao se kao kašalj povezan s istodobno prisutnim zdravstvenim stanjima (npr. astmom, gastroezofagealnom refluksnom bolešću ili sindromom kašlja gornjih dišnih putova) koji ustraje unatoč odgovarajućem liječenju tog stanja. Neobjašnjivi kronični kašalj (UCC) definirao se kao kašalj koji nije bio povezan s istodobno prisutnim stanjem unatoč temeljitoj kliničkoj ocjeni.

Primarni cilj oba ispitivanja faze 3 bio je ocijeniti djelotvornost lijeka Lyfnua u smanjivanju učestalosti kašlja tijekom 24 sata u odnosu na placebo. Sekundarni ciljevi bili su smanjenje učestalosti kašlja u budnom stanju i kvaliteta života kod kašlja. U oba su ispitivanja bolesnici bili randomizirani u skupine koje su dvaput na dan primale lijek Lyfnua u dozi od 45 mg, 15 mg ili placebo. Razdoblje za primarnu ocjenu djelotvornosti u ispitivanju COUGH-1 (NCT03449134) iznosilo je 12 tjedana, nakon čega je uslijedio zaslijepljen produžetak ispitivanja u trajanju od 40 tjedana. Razdoblje za primarnu ocjenu djelotvornosti u ispitivanju COUGH-2 (NCT03449147) iznosilo je 24 tjedna, nakon čega je uslijedio zaslijepljen produžetak ispitivanja u trajanju od 28 tjedana.

Bolesnici uključeni u ispitivanja COUGH-1 i COUGH-2 bili su u tom trenutku nepušači, nisu uzimali inhibitore angiotenzin-konvertirajućeg enzima (engl. *angiotensin-converting enzyme*, ACE), imali su dijagnozu RCC-a ili UCC-a te kronični kašalj dulje od 1 godine. Većina bolesnika bila je ženskog spola (75%), bijele rase (80%) i iz Europe (53%), sa srednjom vrijednošću dobi od 58 godina (raspon od 19 do 89 godina), a 7% bolesnika bilo je starije od 75 godina. Ukupno je 61,5% bolesnika imalo dijagnozu RCC-a, 38,5% imalo je dijagnozu UCC-a, a srednja vrijednost trajanja kroničnog kašlja iznosila je 11 godina.

Učestalost kašlja

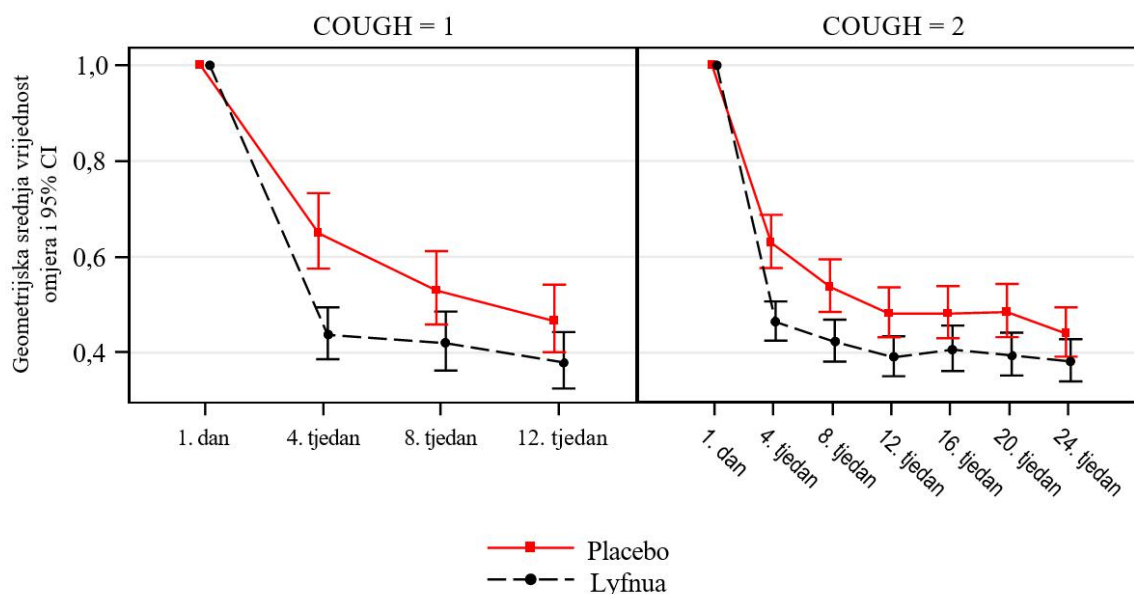
U ispitivanjima COUGH-1 i COUGH-2, bolesnici liječeni lijekom Lyfnua u dozi od 45 mg dvaput na dan ostvarili su značajno smanjenje učestalosti kašlja tijekom 24 sata u odnosu na one koji su primali placebo (Tablica 2). Smanjenje 24-satne učestalosti kašlja opaženo je do 4. tjedna i održalo se tijekom razdoblja primarne ocjene djelotvornosti (12 tjedana u ispitivanju COUGH-1 i 24 tjedna u ispitivanju COUGH-2; Slika 1).

Skupina koja je primala gefapiksant u dozi od 15 mg dvaput na dan nije ostvarila značajno smanjenje 24-satne učestalosti kašlja ni u jednom ispitivanju.

Tablica 2: Rezultati za 24-satnu učestalost kašlja uz primjenu lijeka Lyfnua u dozi od 45 mg dvaput na dan (COUGH-1 i COUGH-2)

	COUGH-1		COUGH-2	
	Lyfnua	Placebo	Lyfnua	Placebo
N	243	243	439	435
Primarna mjera ishoda za djelotvornost				
24-satna učestalost kašlja (broj kašljanja po satu)				
Početna vrijednost (geometrijska srednja vrijednost)	18,24	22,83	18,55	19,48
12. tjedan (COUGH-1) ili 24. tjedan (COUGH-2) (geometrijska srednja vrijednost)	7,05	10,33	6,83	8,34
12. tjedan (COUGH-1) ili 24. tjedan (COUGH-2) (% smanjenja od početka ispitivanja)	-61,35	-54,77	-63,17	-57,19
Smanjenje u odnosu na placebo (% smanjenja i 95% CI) [†]	-18,52 (-32,76; -1,28)		-13,29 (-24,74; -0,10)	
p-vrijednost	0,036		0,048	
N = broj ispitanika obuhvaćenih analizom. CI (engl. <i>Confidence Interval</i>) = interval pouzdanosti.				
[†] Nedostajuće početne vrijednosti imputirane su prema spolu i regiji, nakon čega je uslijedila višestruka imputacija nedostajućih podataka (m = 50 imputiranih skupova podataka) za sve posjete radi praćenja, u kojoj su kovarijate bile liječenje, spol, regija i drugi posjeti radi praćenja. Nakon imputacije provedena je analiza modela kovarijance (ANCOVA) u vremenskoj točki od interesa, uz prilagodbu za kovarijate liječenja, početne vrijednosti, spola i regije.				

Slika 1: Analiza 24-satne učestalosti kašlja tijekom vremena uz primjenu lijeka Lyfnua u dozi od 45 mg dvaput na dan (COUGH-1 i COUGH-2)



Kvaliteta života kod kašlja

Ispitivanje COUGH-2 bilo je posebno dizajnirano da procijeni utjecaj lijeka Lyfnua na kvalitetu života kod kašlja u odnosu na placebo, što se mjerilo Lesterskim upitnikom za ocjenu kašlja (engl. *Leicester Cough Questionnaire*, LCQ) (mogući rezultati kreću se u rasponu od 3 do 21, pri čemu viši rezultati ukazuju na bolju kvalitetu života). Povećanje ukupnog rezultata LCQ-a za $\geq 1,3$ boda u odnosu na početnu vrijednost definiralo se kao klinički značajno. U ispitivanju COUGH-2, izgledi za postizanje klinički značajnog poboljšanja kvalitete života kod kašlja bili su značajno veći u skupini liječenoj lijekom Lyfnua u dozi od 45 mg u odnosu na skupinu koja je primala placebo, kako je izmjereno u 24. tjednu (vidjeti Tablicu 3).

Tablica 3: Kvaliteta života kod kašlja uz primjenu lijeka Lyfnua u dozi od 45 mg dvaput na dan (COUGH-2): udio bolesnika s povećanjem početnog ukupnog rezultata upitnika LCQ-a za $\geq 1,3$ boda u 24. tjednu

	Lyfnua	Placebo
N	439	435
Ispitanici s odgovorom* (%)	75,7	68,1
Procijenjeni omjer izgleda u odnosu na placebo (95% CI) [†]	1,46 (1,07; 1,99)	
Procijenjena razlika [†] u odnosu na placebo (95% CI) ^{††}	7,63 (1,34; 13,76)	
p-vrijednost [†]	0,016	
N = broj ispitanika za koje su bili dostupni podaci u 24. tjednu. * Postotak ispitanika s odgovorom u 24. tjednu. Broj ispitanika s odgovorom izračunat je uprosječenjem rezultata višestrukih imputacija; približan broj ispitanika s odgovorom iznosio je 332 u skupini liječenoj lijekom Lyfnua odnosno 296 u skupini koja je primala placebo. CI = interval pouzdanosti. LCQ (engl. <i>Leicester Cough Questionnaire</i>) = Lesterski upitnik za ocjenu kašlja. [†] Nedostajuće početne vrijednosti imputirane su prema spolu i regiji, nakon čega je slijedila višestruka imputacija nedostajućih podataka (m = 50 imputiranih skupova podataka) za sve posjete radi praćenja, u kojoj su kovarijate bile liječenje, spol, regija i drugi posjeti radi praćenja. Nakon imputacije provedena je logistička regresija dihotomiziranih rezultata u vremenskoj točki od interesa, uz prilagodbu za kovarijate liječenja, početnog ukupnog (kontinuiranog) rezultata LCQ-a, spola i regije. ^{††}Na temelju <i>bootstrap</i> metode.		

Ispitivanje kod nedavno nastalog refraktornog ili neobjašnjivog kroničnog kašlja u kojemu su se ocjenjivali ishodi koje su prijavljivali bolesnici

Djelotvornost lijeka Lyfnua u odraslih osoba s nedavno nastalim RCC-om ili UCC-om ocjenjivala se u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju (NCT04193202). Nedavno nastali RCC ili UCC definirao se kao RCC ili UCC u trajanju od > 8 tjedana ali < 12 mjeseci.

Primarni cilj ispitivanja bio je dokazati da je Lyfnua učinkovita u poboljšanju kvalitete života kod kašlja, što se mjerilo promjenom ukupnog LCQ rezultata od početka ispitivanja do 12. tjedna. Bolesnici su bili randomizirani u skupine koje su dvaput na dan primale lijek Lyfnua u dozi od 45 mg ili placebo.

Bolesnici uključeni u ispitivanje bili su u tom trenutku nepušači, nisu uzimali ACE inhibitore, imali su dijagnozu RCC-a ili UCC-a, rezultat ≥ 40 mm na vizualnoj analognoj ljestvici (engl. *visual analogue scale*, VAS) za ocjenu težine kašlja te kronični kašalj tijekom < 12 mjeseci. Većina bolesnika bila je ženskog spola (65%), bijele rase (72%) i iz Europe (59%), a srednja vrijednost dobi iznosila je 53 godine (raspon od 18 do 83 godine). Ukupno je 70,8% bolesnika imalo dijagnozu RCC-a, 29,2% imalo je dijagnozu UCC-a, a srednja vrijednost trajanja kroničnog kašlja iznosila je 7,2 mjeseca.

Kvaliteta života kod kašlja

U bolesnika liječenih lijekom Lyfnua u dozi od 45 mg dvaput na dan opaženo je značajno veće poboljšanje ukupnog LCQ rezultata od početka ispitivanja do 12. tjedna u odnosu na one koji su primali placebo (Tablica 4).

Tablica 4: Analiza ukupnog LCQ rezultata uz primjenu lijeka Lyfnua u dozi od 45 mg dvaput na dan

Liječenje	N	Početna srednja vrijednost (SD)	Srednja vrijednost u 12. tjednu (SD)	Srednja (LS) vrijednost promjene od početne vrijednosti (95% CI)*
Placebo	199	11,30 (2,80)	14,73 (3,48)	3,59 (3,09; 4,09)
Lyfnua	199	10,82 (3,08)	15,32 (3,91)	4,34 (3,84; 4,83)
Razlika između liječenja		Procijenjena razlika i (95% CI)		p-vrijednost
Lyfnua u odnosu na placebo		0,75 (0,06; 1,44)		0,034
N = broj ispitanika obuhvaćenih analizom. CI = interval pouzdanosti. SD (engl. <i>standard deviation</i>) = standardno odstupanje. LCQ = Lesterski upitnik za ocjenu kašlja. LS (engl. <i>least square</i>) = metoda najmanjih kvadrata.				
*Izračunato kao (vrijednost u 12. tjednu - početna vrijednost)/početna vrijednost i utemeljeno na longitudinalnom modelu analize kovarijance u kojemu se odgovor ocjenjivao kao promjena početnog ukupnog LCQ rezultata pri svakom posjetu nakon početka ispitivanja (do 12. tjedna). Model je uključivao faktore za liječenje, posjet, interakciju između liječenja i posjeta, spol i početni ukupni LCQ rezultat.				

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Lyfnua u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje neobjašnjivog ili refraktornog kroničnog kašlja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika gefapiksanta ispitivala se u zdravih odraslih osoba i odraslih osoba s RCC-om ili UCC-om te je bila slična u tim dvjema populacijama. Srednje vrijednosti AUC-a i vršne koncentracije (C_{max}) u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže kod primjene gefapiksanta u dozi od 45 mg dvaput na dan iznose 4144 ng·h/ml odnosno 531 ng/ml. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se unutar 2 dana, uz omjer akumulacije od 1,4 do 1,5 puta.

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene gefapiksanta, vrijeme do postizanja vršnih plazmatskih koncentracija ($T_{\max}$) kretalo se u rasponu od 1 do 4 sata. Povećanja izloženosti proporcionalna su dozi nakon primjene višestrukih doza do 300 mg dvaput na dan. Udio apsorbiranog lijeka kod primjene gefapiksanta iznosi najmanje 78%.

Utjecaj hrane

U odnosu na primjenu natašte, peroralna primjena jednokratne doze gefapiksanta od 50 mg uz standardni visokokalorični obrok s visokim udjelom masti nije utjecala na AUC ni $C_{\max}$ gefapiksanta.

Distribucija

Prema populacijskim farmakokinetičkim analizama, procijenjena srednja vrijednost prividnog volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže nakon peroralne primjene doze od 45 mg iznosi 138 l.

Gefapiksant se *in vitro* u maloj mjeri veže za proteine u plazmi (55%) i ima omjer koncentracije lijeka u krvi i plazmi od 1,1. Na temelju nekliničkih ispitivanja, gefapiksant u maloj mjeri prodire u središnji živčani sustav.

Biotransformacija

Jetreni metabolizam predstavlja sporedan put eliminacije gefapiksanta, koji uključuje oksidaciju i glukuronidaciju. Nakon peroralne primjene gefapiksanta [^{14}C], 14% primijenjene doze pronađeno je u obliku metabolita u urinu i fecesu. Gefapiksant u nepromijenjenom obliku bio je glavna komponenta povezana s lijekom u plazmi (87%), a svaki od metabolita u cirkulaciji činio je manje od 10% ukupne opažene radioaktivnosti.

Eliminacija

Izlučivanje putem bubrega glavni je put eliminacije gefapiksanta i uključuje mehanizme pasivne bubrežne filtracije i aktivnog transporta. Gefapiksant je pronađen u urinu u obliku ishodišnog spoja (~64%) ili metabolita (~12%), a ostatak je pronađen u fecesu u obliku ishodišnog spoja (~20%) ili metabolita (~2%). Procjenjuje se da se $\leq 50\%$ ukupne eliminacije odvija aktivnim izlučivanjem kroz bubrege. *In vitro* je gefapiksant supstrat prijenosnika MATE1 (engl. *multidrug and toxin compound extrusion protein 1*), MATE2K, P-gp-a i BCRP-a (engl. *breast cancer resistance protein*). Gefapiksant ima terminalni poluvijek ($t_{1/2}$) od 6 do 10 sati.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Izlučivanje putem bubrega glavni je put eliminacije gefapiksanta. Blago ili umjereno oštećenje funkcije bubrega ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) nema klinički značajan utjecaj na izloženost gefapiksantu.

U populacijskoj farmakokinetičkoj analizi koja je uključivala bolesnike s refraktornim ili neobjašnjivim kroničnim kašljem predviđalo se da će se srednje vrijednosti AUC-a i $C_{\max}$ gefapiksanta povećati za 89%, odnosno 54% u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (procijenjena brzina glomerularne filtracije $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) u usporedbi s onima s normalnom funkcijom bubrega. Da bi se održale razine sistemske izloženosti slične onima u osoba s normalnom funkcijom bubrega, preporučuje se prilagoditi dozu (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Jetreni metabolizam predstavlja sporedan put eliminacije. Većina peroralno primijenjene doze pronađena je u obliku neizmijenjenog ishodišnog spoja u urinu (64%) ili fecesu (20%). Nije

provedeno posebno ispitivanje u ispitanika s oštećenjem funkcije jetre jer nije vjerojatno da će oštećenje funkcije jetre imati klinički značajan utjecaj na izloženost (vidjeti dio 4.2).

Učinci dobi, tjelesne težine, spola, etničke pripadnosti i rase

Prema populacijskoj farmakokinetičkoj analizi, dob, tjelesna težina, spol, etnička pripadnost i rasa nemaju klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku gefapiksanta.

Interakcije s lijekovima

Utjecaj drugih lijekova na farmakokinetiku gefapiksanta

Jetreni metabolizam predstavlja sporedan put eliminacije gefapiksanta pa je mala mogućnost klinički značajnih interakcija gefapiksanta s istodobno primijenjenim inhibitorima ili induktorima enzima citokroma P450 (CYP) ili glukuronoziltransferaze uridin 5'-difosfo-glukuronske kiseline (UGT).

Istodobna primjena inhibitora protonske pumpe omeprazola nije imala klinički značajan utjecaj na farmakokinetiku gefapiksanta.

Na temelju *in vitro* ispitivanja, gefapiksant je supstrat efluksnih prijenosnika za izbacivanje više lijekova i toksina 1 (MATE1), MATE2K, P-glikoproteina (P-gp-a) i BCRP-a. U kliničkom ispitivanju faze 1, jednokratna doza pirimetamina, inhibitora MATE1/MATE2K, povećala je AUC gefapiksanta za 24%, što je količina koja nije klinički značajna i nije utjecala na C_{max} gefapiksanta.

Utjecaj gefapiksanta na farmakokinetiku drugih lijekova

Na temelju *in vitro* ispitivanja, gefapiksant ima nizak potencijal za inhibiciju ili indukciju CYP enzima te stoga nije vjerojatno da će gefapiksant utjecati na metabolizam drugih lijekova koji se odvija posredstvom CYP enzima.

Gefapiksant je inhibitor MATE1, MATE2K i polipeptidnih prijenosnika organskih aniona (engl. *organic anion-transporting polypeptide*, OATP) OATP1B1 i OATP1B3 *in vitro*. Međutim, rizik od klinički značajnih interakcija s drugim lijekovima putem inhibicije tih prijenosnika kod primjene gefapiksanta u dozi od 45 mg dvaput na dan je nizak. Nije utvrđen klinički značaj *in vitro* inhibicije prijenosnika organskih kationa 1 (engl. *organic cation transporter*, OCT1) gefapiksantom. U kliničkom ispitivanju faze 1, višekratne doze gefapiksanta od 45 mg nisu utjecale na izloženost pitavastatinu, supstratu OATP1B.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksičnost ponovljenih doza

U laboratorijskih životinja kojima je primijenjen gefapiksant javila se kristaluriya, a potvrđeno je da se većina kristala u urinu sastojala od gefapiksanta.

U 6-mjesečnom ispitivanju toksičnosti ponovljenih doza na štakorima, opažene su mikroskopske promjene u bubrežima (distenzija tubula zbog prisutnosti kristalnih tvari, degeneracija epitelnih stanica koje oblažu tubule i upala intersticija), ureterima (dilatacija i upala) i mokraćnom mjehuru (hiperplazija stanica prijelaznog epitela) pri izloženostima 9 puta većima od onih postignutih u ljudi pri maksimalnoj preporučenoj dozi za čovjeka (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD).

U 9-mjesečnom ispitivanju toksičnosti ponovljenih peroralnih doza na psima, u jednog su mužjaka opaženi kristali u urinu i mikroskopski nalazi žarišne, minimalne degeneracije tubula, koja je obuhvaćala pojedine kortikalne tubule pri izloženosti 35 puta većoj od one postignute u ljudi pri MRHD-u.

Kancerogenost

U ispitivanjima kancerogenosti na štakorima (u trajanju od 2 godine) i rasH2 transgeničnim miševima (u trajanju od 6 mjeseci) nije bilo dokaza kancerogenog potencijala kod primjene gefapiksanta (nije

bilo tumora povezanih s primjenom) pri izloženostima do 9 puta (štakori) odnosno 4 puta (miševi) većima od izloženosti pri MRHD-u.

Mutagenost

Gefapiksant nije bio genotoksičan u nizu *in vitro* i *in vivo* testova, uključujući test mutagenosti na bakterijama, test kromosomskih aberacija na limfocitima iz periferne krvi ljudi te *in vivo* mikronukleusni test na štakorima.

Reproduktivna toksičnost

U ispitivanjima reprodukcije na životinjama, kod peroralne primjene gefapiksanta gravidnim ženkama štakora i kunića tijekom razdoblja organogeneze nisu primijećeni dokazi teratogenosti ni embriofetalne smrtnosti pri izloženostima (AUC) koje su bile 6 puta (štakori) odnosno 34 puta (kunići) veće od izloženosti pri MRHD-u. Opaženo je neznatno smanjenje tjelesne težine fetusa u štakora, koje je bilo povezano s toksičnošću za majku, pri izloženosti približno 11 puta većoj od izloženosti pri MRHD-u.

Ispitivanja provedena na gravidnim ženkama štakora i kunića pokazala su da se gefapiksant prenosi na fetus kroz placentu i postiže koncentracije u plazmi fetusa koje iznose do 21% (štakori) odnosno 25% (kunići) koncentracija zabilježenih kod majke 20. dana gestacije.

U ispitivanju utjecaja na laktaciju, gefapiksant se izlučivao u mlijeko ženki štakora u laktaciji nakon peroralne primjene (pri izloženosti do 9 puta većoj od izloženosti pri MRHD-u) 10. dana laktacije, pri čemu su koncentracije u mlijeku bile 4 puta veće od koncentracija u plazmi majke opaženih 1 sat nakon primjene doze 10. dana laktacije.

Nije bilo učinaka na plodnost, uspješnost parenja ni rani embrionalni razvoj kada se gefapiksant primjenjivao ženkama i mužjacima štakora pri izloženost do 9 puta većoj od izloženosti pri MRHD-u.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)
krospovidon (E1202)
hipromeloza (E464)
magnezijev stearat (E470b)
manitol (E421)
celuloza, mikrokristalična (E460)
natrijev stearilfumarat

Film ovojnica

hipromeloza (E464)
titanijev dioksid (E171)
triacetin (E1518)
željezov oksid, crveni (E172)
karnauba vosak (E903)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Neprozirni, bijeli PVC/PE/PVDC blisteri zatvoreni protisnom aluminijskom folijom. Pakiranja od 28, 56 i 98 filmom obloženih tableta u neperforiranim blisterima (14 tableta po kartici) te višestruka pakiranja koja sadrže 196 (2 kutije od 98) filmom obloženih tableta u neperforiranim blisterima.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. rujna 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Lyfnua 45 mg filmom obložene tablete
gefapiksant

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 45 mg gefapiksanta (u obliku gefapiksantcitrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

28 filmom obloženih tableta
56 filmom obloženih tableta
98 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1613/001 (28 filmom obloženih tableta)
EU/1/21/1613/002 (56 filmom obloženih tableta)
EU/1/21/1613/003 (98 filmom obloženih tableta)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Lyfnua 45 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE (S PLAVIM OKVIROM)

1. NAZIV LIJEKA

Lyfnua 45 mg filmom obložene tablete
gefapiksant

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 45 mg gefapiksanta (u obliku gefapiksantcitrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Višestruko pakiranje: 196 (2 pakiranja od 98) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1613/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Lyfnua 45 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

UNUTARNJA KUTIJA ZA VIŠESTRUKO PAKIRANJE (BEZ PLAVOG OKVIRA)

1. NAZIV LIJEKA

Lyfnua 45 mg filmom obložene tablete
gefapiksant

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 45 mg gefapiksanta (u obliku gefapiksantcitrata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

98 filmom obloženih tableta. Sastavni dio višestrukog pakiranja i ne može se prodavati odvojeno.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/21/1613/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Lyfnua 45 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Lyfnua 45 mg tablete
gefapiksant

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

MSD

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Lyfnua 45 mg filmom obložene tablete gefapiksant

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Lyfnua i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Lyfnua
3. Kako uzimati lijek Lyfnua
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Lyfnua
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Lyfnua i za što se koristi

Lyfnua sadrži djelatnu tvar gefapiksant.

Lyfnua je lijek koji se koristi u odraslih za liječenje kroničnog kašlja (kašlja koji traje dulje od 8 tjedana) i:

- kašalj ne prolazi čak ni nakon primjene drugih lijekova ili
- razlog kašlja nije poznat.

Djelatna tvar lijeka Lyfnua, gefapiksant, blokira aktivaciju živaca koja je okidač neuobičajenog kašlja.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Lyfnua

Nemojte uzimati lijek Lyfnua

- ako ste **alergični** na gefapiksant ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije i tijekom uzimanja lijeka Lyfnua:

- ako ste **alergični** na lijekove koji sadrže sulfonamid
- ako imate **apneju u snu** - kada tijekom spavanja povremeno prestanete i ponovno počnete disati
- ako razvijete **akutnu infekciju pluća / donjih dišnih putova (npr. upalu pluća ili bronhitis)**
- ako primijetite **promjenu osjeta okusa, gubitak okusa ili smanjen osjet okusa** koji ostaju prisutni čak i nakon što prestanete uzimati lijek Lyfnua

Djeca i adolescenti

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima mlađima od 18 godina jer se nije ispitivao u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Lyfnua

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

Nije poznato na može li Lyfnua naškoditi nerođenom djetetu. Stoga je bolje da izbjegavate uzimanje lijeka Lyfnua ako ste trudni.

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se Lyfnua može izlučiti u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dijete. Vi i Vaš liječnik trebate zajedno donijeti odluku o tome hoćete li uzimati lijek Lyfnua ili dojit.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nakon uzimanja lijeka Lyfnua može se javiti omaglica. Ako se to dogodi, nemojte upravljati vozilima niti koristiti alate ili strojeve dok se omaglica ne povuče.

Lyfnua sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati lijek Lyfnua

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Preporučena doza lijeka Lyfnua je:

- jedna tableta od 45 mg dvaput na dan, svaki dan.

Odrasli s bubrežnim tegobama

Liječnik može promijeniti koliko lijeka Lyfnua trebate uzimati i koliko često ako:

- imate teško zatajenje bubrega i niste na dijalizi.

Kako uzimati lijek

Tabletu progutajte cijelu. Nemojte je lomiti, drobiti ni žvakati.

Lijek možete uzimati s hranom ili bez nje.

Ako uzmete više lijeka Lyfnua nego što ste trebali

Ako uzmete previše lijeka Lyfnua, odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Lyfnua

Ako ste propustili uzeti dozu, preskočite tu dozu i uzmite sljedeću prema uobičajenom rasporedu.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Moguće nuspojave:

Vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- promijenjen osjet okusa (primjerice: metalan, gorak ili slan okus u ustima)
- smanjen osjet okusa
- gubitak osjeta okusa

Česte (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- mučnina
- drugačiji okus hrane nego prije
- kašalj (pogoršanje, pojačanje)
- suha usta
- infekcija gornjih dišnih putova (infekcija gornjeg dijela dišnih putova koji uključuje nos i grlo)
- proljev
- bol u ustima ili grlu
- smanjen osjećaj gladi
- omaglica
- bol u gornjem dijelu abdomena (trbuha)
- probavne smetnje
- neuobičajen osjećaj u ustima (npr. trnci ili bockanje)
- gubitak osjeta u ustima
- pojačano lučenje sline
- nesanica (poteškoće sa spavanjem)
- glavobolja

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- kamenci u mokraćnom mjehuru, mokraćnom sustavu ili bubrezima

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Lyfnua

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je pakiranje oštećeno ili postoje znakovi neovlaštenog otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Lyfnua sadrži

Djelatna tvar je gefapiksant. Jedna filmom obložena tableta sadrži 45 mg gefapiksanta (u obliku gefapiksantcitrate).

Drugi sastojci su silicijev dioksid (koloidni, bezvodni) (E551), krospovidon (E1202), hipromeloza (E464), magnezijev stearat (E470b), manitol (E421), mikrokristalična celuloza (E460), natrijev stearilfumarat. Tablete imaju film ovojnicu koja sadrži sljedeće sastojke: hipromelozu (E464), titanijev dioksid (E171), triacetin (E1518) i crveni željezov oksid (E172). Tablete su obložene karnauba voskom (E903).

Kako Lyfnua izgleda i sadržaj pakiranja

Lyfnua je ružičasta, okrugla, konveksna tableta s utisnutom oznakom „777” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani.

Lyfnua je dostupna u neprozirnim bijelim PVC/PE/PVDC blisterima zatvorenima protisnom aluminijskom folijom.

Lyfnua je dostupna u pakiranjima koja sadrže 28, 56 i 98 filmom obloženih tableta u neperforiranim blisterima (14 tableta po kartici) i višestrukim pakiranjima koja sadrže 196 (2 kutije od 98) filmom obloženih tableta u neperforiranim blisterima.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljne informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<https://www.ema.europa.eu>