

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lyfnua 45 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra gefapiksanto citrato, atitinkančio 45 mg gefapiksanto (*gefapixantum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė)

Rausvos spalvos, 10 mm, apvali, išgaubta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „777“, o kita pusė yra lygi.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lyfnua skirtas suaugusiems nevaldomam ar nepaaiškinamam lėtiniam kosuliui gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama gefapiksanto dozė yra po vieną 45 mg tabletę du kartus per parą; tabletę reikia vartoti per burną valgio metu ar nevalgius.

Praleista dozė

Pacientams reikia nurodyti, kad jie praleistos dozės nevartotų, o vaistinio preparato toliau vartotų įprastu metu. Pacientams negalima vartoti dvigubos kitos dozės arba didesnės dozės nei buvo paskirta.

Ypatingos populiacijos

Senyvi asmenys (≥ 65 metų)

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Žinoma, kad gefapiksantas reikšmingai šalinamas pro inkstus. Kadangi senyviems pacientams yra didesnė tikimybė pasireikšti sutrikusiai inkstų funkcijai, šiems pacientams gali būti didesnė nepageidaujamų gefapiksanto sukeltų reakcijų pasireiškimo rizika. Reikia laikytis atsargumo priemonių parenkant pradinį dozavimo dažnį.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (apskaičiuotasis glomerulų filtracijos greitis [aGFG] < 30 ml/min./1,73 m²) ir kuriems nereikalingos dializės procedūros, reikia koreguoti vaistinio preparato dozę. Dozę reikia sumažinti iki vienos 45 mg tabletės, kuri vartojama kartą per

parą.

Pacientams, kuriems yra nesunkus arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ($aGFR \geq 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$), dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie vaistinio preparato poveikį pacientams, kuriems yra galutinės stadijos inkstų liga ir kuriems reikia dializės procedūrų, nepakanka, todėl jiems dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Vaistinio preparato poveikis pacientams, kuriems sutrikusi kepenų funkcija, netirtas. Atsižvelgiant į tai, kad metabolizmas kepenyse yra nereikšmingas gefapiksanto eliminacijos būdas, šiems pacientams dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Lyfnua nėra skirtas vaikų populiacijai (iki 18 metų) nevaldomo ar nepaaiškino lėtinio kosulio gydymo indikacijai.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Tabletes reikia nuryti visas, jas galima vartoti valgio metu ar nevalgus. Pacientams reikia nurodyti, kad jie tablečių nelaužytų, nesmulkintų ir nekramtytų.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Obstrukcinė miego apnėja

Pacientams, kuriems nustatyta vidutinio sunkumo ar sunki obstrukcinė miego apnėja (OMA, $n = 19$) ir kurie nenaudojo teigiamo kvėpavimo takų slėgio (angl. *positive airway pressure, PAP*) palaikymo priemonių, vartojant 180 mg gefapiksanto dozę kasdien prieš miegą, visose miego stadijose buvo nustatyti mažesnis vidutinis SaO_2 rodmuo ir didesnė vidutinė laiko dalis, kai SaO_2 buvo $< 90 \%$, lyginant su vartojusiais placebo. Šių duomenų klinikinė reikšmė skiriant po 45 mg gefapiksanto dozę du kartus per parą pacientams, kuriems yra nevaldomas lėtinis kosulys ar nepaaiškinamas lėtinis kosulys ir kurie kartu serga OMA, nežinoma. OMA sergantiems pacientams prieš pradedant gydymą gefapiksantu, reikia apsvarstyti tinkamo OMA gydymo skyrimo poreikį.

Padidėjęs jautrumas

Gefapiksanto sudėtyje yra sulfonamido dalis, tačiau jis vertinamas kaip ne sulfonilarilaminas. Gefapiksanto poveikis pacientams, kuriems anksčiau buvo pasireiškęs padidėjęs jautrumas sulfonamidui, neištirtas, todėl negalima atmesti kryžminio padidėjusio jautrumo su sulfonamidu pasireiškimo. Pacientams, kuriems yra žinomas padidėjęs jautrumas sulfonamidams, gefapiksanto reikia vartoti atsargiai.

Ūminė apatinių kvėpavimo takų infekcija

Pacientams, kuriems pasireiškia ūminė apatinių kvėpavimo takų infekcija, reikia iš naujo įvertinti gydymą gefapiksantu ir pritaikyti kiekvienam pacientui individualiai (žr. 5.1 skyrių).

Su skonio pojūčiu susijusios nepageidaujamos reakcijos

Klinikinių tyrimų metu buvo labai dažnai nustatyta su skonio pojūčiu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Daugeliui pacientų šios nepageidaujamos reakcijos išnyko netrukus po gefapiksanto vartojimo nutraukimo (laiko mediana 5 dienos). Keliems pacientams šios reakcijos tęsėsi ilgiau kaip metus po vaistinio preparato nutraukimo (žr. 4.8 skyrių).

Pagalbinės medžiagos

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Remiantis *in vitro* tyrimų duomenimis (žr. 5.2 skyrių) buvo atlikti atitinkami klinikinės sąveikos tyrimai, ir jokios kliniškai reikšmingos sąveikos nustatyta nebuvo.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie gefapiksanto vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Laikantis atsargumo priemonių nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių, Lyfnua geriau nevartoti.

Žindymas

Esami farmakodinamikos / toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad gefapiksanto išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių).

Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Lyfnua.

Vaisingumas

Duomenų apie gefapiksanto poveikį žmonių vaisingumui nėra. Žiurkėms skiriant gefapiksanto, nebuvo nustatyta poveikio poravimuisi ar vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Gefapiksantas gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai. Kai kuriais atvejais po gefapiksanto vartojimo gali pasireikšti svaigulys, kuris gali turėti įtakos gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo disgeuzija (41 %), ageuzija (15 %) ir hipogeuzija (11 %).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Gefapiksanto saugumas buvo ištirtas atlikus du 52 savaitių trukmės III fazės klinikinius tyrimus (COUGH-1 ir COUGH-2), į kuriuos buvo įtraukti iš viso 1 369 pacientai, sergantys nevaldomu lėtiniu kosliu (LK) arba nepaaiškinamu LK bei kuriems buvo skirtas gydymas gefapiksantu (po 15 mg arba 45 mg du kartus per parą) (žr. 5.1 skyrių). Vaistinio preparato saugumo savybės buvo pagrįstos atlikus

du 12 savaičių trukmės IIIb fazės klinikinius tyrimus. Į pastaruosius tyrimus buvo papildomai įtrauktas 391 pacientas, kuris sirgo nevaldomu LK arba nepaaiškinamu LK bei kuriam buvo skirtas gydymas gefapiksantu (po 45 mg du kartus per parą), įskaitant 185 pacientės, kurioms buvo nustatytas kosulio sukeltas stresinis šlapimo nelaikymas (K-SŠN).

Klinikinių tyrimų metu pasireiškusių su gefapiksanto vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų išvardytos lentelėje toliau pagal MedDRA klasifikacijos organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$) ir labai retas ($< 1/10\,000$).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	
Dažnas	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažnas	Sumažėjęs apetitas
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	Disgeuzija*, ageuzija, hipogeuzija
Dažnas	Sutrikęs skonio pojūtis, svaigulys, galvos skausmas†
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažnas	Kosulys‡, burnos ertmės ir ryklės skausmas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Dažnas	Pykinimas, viduriavimas, burnos sausmė, padidėjusi seilių sekrecija, viršutinės dalies pilvo skausmas, dispepsija, burnos ertmės hipestezija, burnos ertmės parestezija
Psichikos sutrikimai	
Dažnas	Nemiga
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažnas	Šlapimo takų akmenligė, inkstų akmenligė, šlapimo pūslės akmenligė

*Disgeuzijos atvejai dažnai buvo pranešami kaip kartus skonis, metalo skonis ar sūrus skonis burnoje.

†Galvos skausmo atvejai buvo pranešti IIIb fazės klinikinio tyrimo metu, kuriame dalyvavo pacientės su K-SŠN.

‡Pranešimai apie kosulio atvejus apima pablogėjusio, paūmėjusio ar sustiprėjusio kosulio atvejus.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Su skonio pojūčio sutrikimais susijusių nepageidaujamų reakcijų

Daugumai pacientų, kuriems pasireiškė su skonio pojūčio sutrikimais susijusių nepageidaujamų reakcijų (disgeuzija, ageuzija, hipogeuzija ir sutrikęs skonio pojūtis), šių nepageidaujamų reakcijų atsirado per 9 dienas nuo gefapiksanto vartojimo pradžios; daugelis jų buvo nesunkios (65 %) ar vidutinio sunkumo (32 %). Su skonio pojūčio sutrikimais susijusių nepageidaujamų reakcijų išnyko 96 % pacientų, o 25 % atvejų jos išnyko vartojant paskutinę gefapiksanto dozę ar prieš ją. Su skonio pojūčio sutrikimais susijusių nepageidaujamų reakcijų ilgiau kaip metus po vaistinio preparato nutraukimo tęsėsi 1,6 % (7 iš 447) pacientų gefapiksanto vartojusiųjų grupėje ir 12,8 % (6 iš 47) pacientų placebo grupėje. Nepageidaujamų reakcijų, dėl kurių prireikė nutraukti vaistinio preparato

vartojimą, pasireiškė 22 % gefapiksanto vartojusių pacientų. Dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių prireikė nutraukti gydymą vaistiniu preparatu, buvo disgeuzija (9 %) ir ageuzija (4 %).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinio tyrimo su 8 sveikais tiriamaisiais asmenimis, kuriems iki 14 dienų buvo skirtos po 1 800 mg gefapiksanto dozės du kartus per parą (40 kartų didesnė nei žmonėms rekomenduojama dozė), metu šių asmenų šlapime buvo aptikta iš gefapiksanto sudarytų kristalų. Inkstų ar šlapimo takų sistemos pažeidimo požymių nebuvo nustatyta.

III fazės klinikinių tyrimų metu pasireiškusiais perdozavimo atvejais jokio nepageidaujamo poveikio nenustatyta.

Perdozavimo atveju reikia stebėti paciento būklę dėl nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo bei skirti tinkamas palaikomojo priemonės. Gefapiksantas iš dalies šalinamas hemodializės metu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti kosulį slopinantys vaistiniai preparatai, ATC kodas – R05DB29.

Veikimo mechanizmas

Gefapiksantas yra selektyvus P2X3 receptoriaus antagonistas. Gefapiksantas taip pat veikia slopindamas P2X2/3 receptoriaus potipį. P2X3 receptoriai yra adenosintrifosfazės (ATF) valdomi jonų kanalai, aptinkami kvėpavimo takuose klajoklio nervo jungimosiose C skaidulose. C skaidulos aktyvinamos reaguojant į uždegimą ar cheminius dirgiklius. Vykstant uždegimo procesams iš kvėpavimo takų gleivinės ląstelių išskiriamas ATF. Kai ekstraląstelinis ATF prisijungia prie P2X3 receptorių, C skaidulos tai registruoja kaip pažeidimo signalą. C skaidulų aktyvinimas, kuris paciento suvokiamas kaip poreikis atsikosėti, inicijuoja kosulio refleksą. Blokuojant ATF signalų perdavimo mechanizmą per P2X3 receptorių, slopinamas per didelis juntamųjų nervo skaidulų aktyvinimas ir ekstraląstelinio ATF sukeltas per stiprus kosulys.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tyrimai su nevaldomu ar nepaaiškinamu lėtiniu kosuliu sirgusiais pacientais, kai tyrimų tikslas buvo kosulio dažnio įvertinimas

Lyfnua veiksmingumas nevaldomo ar nepaaiškinto lėtinio kosulio gydymui ištirtas atlikus du 52 savaičių trukmės, daugiacentrius, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotus, placebo kontroliuojamus tyrimus su suaugusiais, kuriems buvo nustatytas arba nevaldomas, arba nepaaiškinamas lėtinis kosulys. Nevaldomas lėtinis kosulys (LK) buvo apibrėžiamas kaip kosulys, susijęs su gretutine būkle (pvz., astma, gastroezofaginio reflukso liga ar viršutinių kvėpavimo takų kosulio sindromu), kuris išliko nepaisant tinkamo gretutinės būklės gydymo. Nepaaiškinamas LK buvo apibrėžiamas kaip kosulys, nesusijęs su kokia nors nustatyta gretutine būkle, nepaisant atlikto išsamaus klinikinio ištirimo.

Pagrindinis abiejų III fazės tyrimų tikslas buvo įvertinti Lyfnua veiksmingumą mažinant kosulio dažnį per 24 valandų laikotarpį, lyginant su placebo poveikiu. Antriniai tyrimo tikslai buvo įvertinti kosulio dažnio ne miego metu sumažėjimą ir su kosuliu susijusios gyvenimo kokybės pokytį. Abejų tyrimų metu pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes ir jiems du kartus per parą buvo paskirta vartoti Lyfnua 45 mg ar 15 mg dozes arba placebo. COUGH-1 (NCT03449134) tyrimo atveju pagrindinis veiksmingumo vertinimo laikotarpis buvo 12 savaičių trukmės, o vėliau sekė koduotas tęstinis 40 savaičių trukmės laikotarpis. COUGH-2 (NCT03449147) tyrimo atveju pagrindinis veiksmingumo vertinimo laikotarpis buvo 24 savaičių trukmės, o vėliau sekė koduotas tęstinis 28 savaičių trukmės laikotarpis.

Į COUGH-1 ir COUGH-2 tyrimus įtraukti pacientai tuo metu buvo nerūkantys, nevartojo angiotenziną konvertuojančio fermento (AKF) inhibitorių, jiems buvo diagnozuotas nevaldomas LK arba nepaaiškinamas LK, o lėtinio kosulio trukmė buvo ilgesnė kaip 1 metai. Dauguma pacientų buvo moteriškosios lyties (75 %), baltaodžiai (80 %) ir gyveno Europoje (53 %), vidutinis jų amžius buvo 58 metai (svyravo nuo 19 iki 89 metų), o 7 % pacientų buvo vyresni kaip 75 metų. Iš viso 61,5 % pacientų buvo diagnozuotas nevaldomas LK, 38,5 % – nepaaiškinamas LK, o vidutinė lėtinio kosulio trukmė buvo 11 metų.

Kosulio dažnis

COUGH-1 ir COUGH-2 tyrimų duomenimis, po 45 mg Lyfnua dozės du kartus per parą vartojusiems pacientams nustatytas reikšmingas kosulio dažnio per 24 valandų laikotarpį sumažėjimas, lyginant su placebo poveikiu (2 lentelė). Kosulio dažnio per 24 valandų laikotarpį sumažėjimas pastebėtas jau 4-ąją savaitę ir išliko visu pagrindiniu veiksmingumo vertinimo laikotarpiu (12 savaičių COUGH-1 tyrimo metu ir 24 savaites COUGH-2 tyrimo metu; 1 pav.).

Skiriant po 15 mg gefapiksanto dozės du kartus per parą, nė vieno tyrimo metu šios grupės pacientams nebuvo nustatyta reikšmingo kosulio dažnio per 24 valandų laikotarpį sumažėjimo.

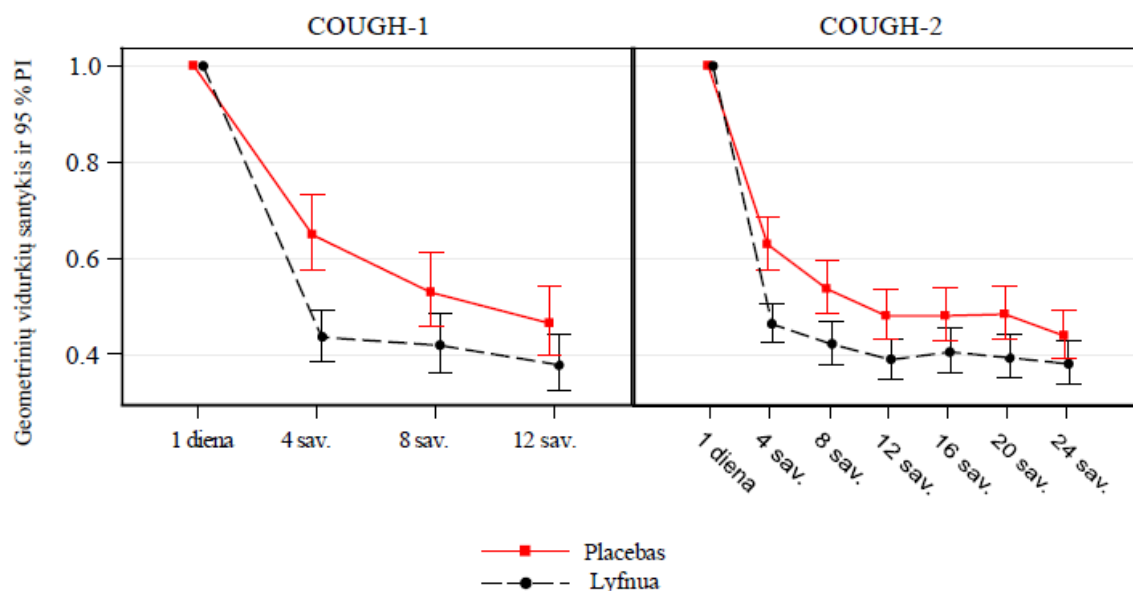
2 lentelė. Kosulio dažnio per 24 valandų laikotarpį vertinimo rezultatai, skiriant po 45 mg Lyfnua dozės du kartus per parą (COUGH-1 ir COUGH-2 tyrimų duomenys)

	COUGH-1		COUGH-2	
	Lyfnua	Placebas	Lyfnua	Placebas
N	243	243	439	435
Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis				
Kosulio dažnis per 24 valandų laikotarpį (kosulio atvejų per valandą)				
Pradiniai duomenys (geometrinis vidurkis)	18,24	22,83	18,55	19,48
12-osios savaitės (COUGH-1) arba 24-osios savaitės (COUGH-2) duomenys (geometrinis vidurkis)	7,05	10,33	6,83	8,34
12-osios savaitės (COUGH-1) arba 24-osios savaitės (COUGH-2) duomenys (procentinis sumažėjimas nuo pradinių reikšmių)	-61,35	-54,77	-63,17	-57,19
Santykinis sumažėjimas, lyginant su placebo grupe (procentinis sumažėjimas ir 95 % PI) [†]	-18,52 (-32,76; -1,28)		-13,29 (-24,74; -0,10)	
p reikšmė	0,036		0,048	

N – į analizę įtrauktų tiriamųjų asmenų skaičius; PI – pasikliautinis intervalas.

† Trūkstami pradiniai duomenys buvo priskirti pagal lytį ir regioną, o vėliau visų stebėjimo vizitų metu trūkstami duomenys buvo priskirti naudojant daugialypę imputaciją ($m = 50$ priskirtų duomenų rinkinių), kaip kovariantinius veiksnius naudojant gydymo grupę, lytį, regioną ir kitą stebėjimo vizitą. Po duomenų priskyrimo tam tikrais laiko intervalais atlikta kovariantinio (ANCOVA) modelio duomenų analizė, koreguojant kovariantinius veiksnius pagal gydymo grupę, pradinis duomenis, lytį ir regioną.

1 pav. Kosulio dažnio per 24 valandų laikotarpį duomenų kitimo laike analizė, skiriant po 45 mg Lyfnua dozę du kartus per parą (COUGH-1 ir COUGH-2 tyrimų duomenys)



Su kosuliu susijusi gyvenimo kokybė

COUGH-2 tyrimas buvo specifiskai suplanuotas įvertinti Lyfnua vartojimo įtaką su kosuliu susijusiai gyvenimo kokybei, lyginant su placebo poveikiu; šis rodmuo įvertintas naudojant Lesterio kosulio klausimyną (angl. *Leicester Cough Questionnaire, LCQ*) (galimų įvertinimo balų intervalas yra nuo 3 iki 21, kai didesnis balas rodo geresnę gyvenimo kokybę). LCQ bendrojo įvertinimo balo padidėjimas $\geq 1,3$ balo nuo pradinių reikšmių buvo apibrėžtas kaip kliniskai reikšmingas. COUGH-2 tyrimo duomenimis, šansai kliniskai reikšmingai pagerėti su kosuliu susijusiai gyvenimo kokybei buvo reikšmingai didesni 45 mg Lyfnua dozę vartojusiems pacientams, lyginant su placebo grupe, poveikį vertinant 24-ąją savaitę (žr. 3 lentelę).

3 lentelė. Su kosuliu susijusi gyvenimo kokybė skiriant po 45 mg Lyfnua dozę du kartus per parą (COUGH-2 tyrimo duomenys): pacientų dalis, kuriems 24-ąją savaitę nustatytas LCQ bendrojo įvertinimo balo padidėjimas $\geq 1,3$ balo nuo pradinių reikšmių

	Lyfnua	Placebas
N	439	435
Tiriamieji asmenys* (%)	75,7	68,1
Apskaičiuotasis šansų santykis, lyginant su placebo poveikiu (95 % PI) [†]	1,46 (1,07; 1,99)	
Apskaičiuotasis skirtumas [†] , lyginant su placebo poveikiu (95 % PI) ^{††}	7,63 (1,34; 13,76)	
p reikšmė [†]	0,016	
N – Tiriamųjų asmenų, kuriems turimi 24-osios savaitės duomenys, skaičius.		
* Procentinė (%) pacientų dalis, kuriems turimi 24-osios savaitės duomenys. Tiriamųjų asmenų skaičius apskaičiuotas naudojant daugialypę imputaciją vidurki; maždaug 332 ir 296 tiriamųjų asmenų buvo atitinkamai Lyfnua ir placebo grupėse.		

PI – pasikliautinis intervalas. LCQ – Lesterio kosulio klausimynas (angl. *Leicester Cough Questionnaire*).

† Trūkstanti pradiniai duomenys buvo priskirti pagal lytį ir regioną, o vėliau visų stebėjimo vizitų metu trūkstanti duomenys buvo priskirti naudojant daugialypę imputaciją ($m = 50$ priskirtų duomenų rinkinių), kaip kovariantinius veiksnus naudojant gydymo grupę, lytį, regioną ir kitą stebėjimo vizitą. Po duomenų priskyrimo tam tikrais laiko intervalais atlikta logistinės regresijos dvinarinių duomenų analizė, koreguojant kovariantinius veiksnus pagal gydymo grupę, pradinį LCQ bendrąjį (kiekybinį) balą, lytį ir regioną.

†† Remiantis duomenų plėtros (angl. *bootstrap*) metodu.

Tyrimas su neseniai prasidėjusiu nevaldomu ar nepaaiškinamu lėtiniu kosuliu sirgusiais pacientais, kai buvo vertinamos pacientų praneštos išeitys

Lyfnua veiksmingumas neseniai prasidėjusiu nevaldomu LK ar nepaaiškinamu LK sirgusiems suaugusiems pacientams buvo ištirtas atlikus daugiacentrį, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą tyrimą (NCT04193202). Neseniai prasidėjęs kosulys buvo apibrėžiamas kaip nevaldomas LK arba nepaaiškinamas LK, trunkantis > 8 savaites, bet < 12 mėnesių.

Pagrindinis šio tyrimo tikslas buvo įrodyti, kad Lyfnua veiksmingai gerina kosuliui specifinę su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, vertinant LCQ bendrojo įvertinimo balo pokytį nuo pradinių reikšmių iki 12-osios savaitės. Pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į dvi grupes ir jiems buvo paskirta po 45 mg Lyfnua dozę arba placebo du kartus per parą.

Į šį tyrimą įtraukti pacientai tuo metu buvo nerūkantys, nevartojo AKF inhibitorių, jiems buvo diagnozuotas nevaldomas LK arba nepaaiškinamas LK, kosulio intensyvumas vizualinėje analogų skalėje (VAS) buvo įvertintas ≥ 40 mm, o lėtinio kosulio trukmė buvo < 12 mėnesių. Dauguma pacientų buvo moteriškosios lyties (65 %), baltaodžiai (72 %) ir gyveno Europoje (59 %), vidutinis jų amžius buvo 53 metai (svyravo nuo 18 iki 83 metų). Iš viso 70,8 % pacientų buvo diagnozuotas nevaldomas LK, 29,2 % – nepaaiškinamas LK, o vidutinė lėtinio kosulio trukmė buvo 7,2 mėnesio.

Kosuliui specifinė gyvenimo kokybė

Po 45 mg Lyfnua dozę du kartus per parą gydytiems pacientams 12-ąją savaitę buvo nustatytas reikšmingai didesnis LCQ bendrojo įvertinimo balo pagerėjimas nuo pradinių reikšmių, lyginant su placebo poveikiu (žr. 4 lentelę).

4 lentelė. LCQ bendrojo įvertinimo balo analizė po 45 mg Lyfnua dozę du kartus per parą vartojusiems pacientams

Tiriamoji grupė	N	Pradinis įvertinimas vidurkis (SN)	Įvertinimas po 12 sav. vidurkis (SN)	Pokytis nuo pradinių reikšmių MK vidurkis (95 % PI)*
Placebas	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)
Skirtumas tarp tiriamųjų grupių		Apskaičiuotasis skirtumas ir (95 % PI)		p reikšmė
Lyfnua, lyginant su placebo		0,75 (0,06; 1,44)		0,034
N – tiriamųjų asmenų, kurių duomenys analizuoti, skaičius; PI – pasikliautinis intervalas; SN – standartinis nuokrypis. LCQ – Lesterio kosulio klausimynas (angl. <i>Leicester Cough Questionnaire</i>); MK – mažiausiasis kvadrantas.				
* Apskaičiuota pagal formulę (12-osios savaitės rodmuo-pradinis rodmuo) / pradinis rodmuo ir pagrįsta išilginės kovariacijos analizės modeliu, kai atsakas analizuotas kaip LCQ bendrojo įvertinimo balo pokytis nuo pradinių reikšmių iki nustatytojo kiekvieno vėlesnio vizito metu (iki 12-osios savaitės). Šis modelis apima gydymo, vizito, gydymo ir vizito sąveikos, lyties bei pradinio LCQ bendro įvertinimo balo salvgas.				

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Lyfnua tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis nevaldomo ar nepaaiškinamo lėtinio kosulio gydymo indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Gefapiksanto farmakokinetinės savybės buvo ištirtos sveikiems suaugusiems ir suaugusiems pacientams, kurie sirgo nevaldomu LK arba nepaaiškinamu LK; šiose abejose populiacijose farmakokinetika buvo panaši. Skiriant po 45 mg gefapiksanto du kartus per parą ir nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai nustatytos vidutinės AUC ir didžiausiosios koncentracijos ($C_{\max}$) plazmoje rodmenų reikšmės yra 4 144 ng val./ml ir 531 ng/ml. Pusiausvyrinė apykaita pasiekama per 2 dienas, o akumuliacijos santykis yra 1,4-1,5 karto.

Absorbcija

Gefapiksanto skiriant per burną, laikas iki didžiausiosios koncentracijos plazmoje susidarymo ($T_{\max}$) svyravo nuo 1 iki 4 valandų. Skiriant kartotinių dozių iki po 300 mg du kartus per parą, ekspozicija didėja nuo dozės priklausomu būdu. Absorbuoto gefapiksanto dalis sudaro bent 78 %.

Maisto įtaka

Paskyrus vienkartinę 50 mg gefapiksanto dozę per burną su įprastiniu daug riebalų turinčiu labai kaloringu maistu, nebuvo nustatyta įtakos gefapiksanto AUC ar $C_{\max}$ rodmenims, lyginant su šiais rodmenimis, nustatytais nevalgius.

Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų analize, per burną skiriant 45 mg dozę ir nusistovėjus pusiausvyrinei apykaitai apskaičiuotas vidutinis menamas pasiskirstymo tūris yra 138 litrai.

In vitro duomenimis, su plazmos baltymais jungiasi nedidelė gefapiksanto dalis (55 %), o jo koncentracijos kraujyje ir plazmoje santykis yra 1,1. Remiantis ikiklinikinių tyrimų duomenimis, gefapiksantui būdingas nedidelis prasiskverbimas į CNS.

Biotransformacija

Metabolizmas kepenyse, apimantis oksidacijos ir gliukuronidacijos procesus, yra nereikšmingas gefapiksanto eliminacijos būdas. Per burną paskyrus [^{14}C] gefapiksanto, 14 % paskirtos dozės buvo aptikta šlapime ir išmatose metabolitų pavidalu. Nepakitęs gefapiksantas yra pagrindinė su vaistiniu preparatu susijusi medžiaga, aptinkama plazmoje (87 %), o kiekvienas iš cirkuliuojančių metabolitų sudaro mažiau kaip 10 % aptikto bendrojo radioaktyvumo.

Eliminacija

Ekskrecija pro inkstus yra pagrindinis gefapiksanto eliminacijos būdas, jis apima tiek pasyvią filtraciją inkstuose, tiek ir aktyvaus transporto mechanizmus. Gefapiksantas šlapime aptinkamas nepakitusios medžiagos (~64 %) arba metabolitų (~12 %) pavidalu, o likusi dalis aptinkama išmatose nepakitusios medžiagos (~20 %) arba metabolitų (~2 %) pavidalu. Apskaičiuota, kad aktyvi sekrecija inkstuose sudaro ≤ 50 % bendrosios eliminacijos. *In vitro* duomenimis, gefapiksantas yra MATE1, MATE2K, P-gp ir BCRP nešiklių substratas. Gefapiksanto galutinės pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) yra 6-10 valandų.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų funkcija

Ekskrecija pro inkstus yra pagrindinis gefapiksanto eliminacijos būdas. Nesunkus ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ($\text{aGFG} \geq 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) neturi kliniškai reikšmingos įtakos gefapiksanto ekspozicijai.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų analize, kai buvo vertinti nevaldomu ar nepaaiškinamu lėtiniu kosuliu sergančių pacientų duomenys, pacientams su sunkiu inkstų funkcijos

sutrikimu ($aGFG < 30 \text{ ml/min./1,73 m}^2$) numanomas vidutinių gefapiksanto AUC ir $C_{\max}$ reikšmių padidėjimas buvo atitinkamai 89 % ir 54 %, lyginant su nustatytais reikšmėmis asmenims, kurių inkstų funkcija buvo normali. Siekiant išlaikyti panašią sisteminę ekspoziciją kaip asmenims, kurių inkstų funkcija yra normali, šiems pacientams rekomenduojama koreguoti vaistinio preparato dozę (žr. 4.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Metabolizmas kepenyse yra nereikšmingas gefapiksanto eliminacijos būdas. Didesnė per burną suvartotos dozės dalis buvo aptinkama nepakitusios medžiagos pavidalu šlapime (64 %) arba išmatose (20 %). Specifinis tyrimas tiriamiesiems asmenims su kepenų funkcijos sutrikimu neatliktas, kadangi nesitikima, jog kepenų funkcijos sutrikimas turėtų kliniškai reikšmingos įtakos ekspozicijai (žr. 4.2 skyrių).

Amžiaus, kūno svorio, lyties, etninės grupės ir rasės įtaka

Remiantis populiacijos farmakokinetikos duomenų analize, amžius, kūno svoris, lytis, etninė grupė ir rasė neturi kliniškai reikšmingos įtakos gefapiksanto farmakokinetikai.

Vaistinių preparatų sąveika

Kitų vaistinių preparatų įtaka gefapiksanto farmakokinetikai

Metabolizmas kepenyse yra nereikšmingas gefapiksanto eliminacijos būdas, todėl galimybė pasireikšti kliniškai reikšmingai vaistinių preparatų sąveikai tarp gefapiksanto ir kartu vartojamų citochromo P450 (CYP) arba uridino 5'-difosfogliukurono rūgšties gliukuronoziltransferazės (UGT) fermentų inhibitorių ar induktorių yra nedidelė.

Vartojimas kartu su protonų siurblio inhibitoriumi omeprazolu neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos gefapiksanto farmakokinetikai.

Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis, gefapiksantas yra daugelio vaistinių preparatų ir toksinų šalinimo nešiklių (angl. *efflux transporters multidrug and toxin extrusion 1, MATE1*), MATE2K, P-glikoproteino (P-gp) ir krūties vėžio atsparumo baltymo (angl. *breast cancer resistance protein, BCRP*) substratas. I fazės klinikinio tyrimo duomenimis, paskyrus vienkartinę MATE1/MATE2K inhibitoriaus pirimetamino dozę gefapiksanto AUC rodmuo padidėjo 24 % (toks pokytis nelaikomas kliniškai reikšmingu), o gefapiksanto $C_{\max}$ rodmuo nepakito.

Gefapiksanto įtaka kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

Remiantis *in vitro* atliktų tyrimų duomenimis, galimybė, kad gefapiksantas sukeltų CYP fermentų slopinimą ar skatinimą yra nedidelė, todėl nesitikima, jog gefapiksanto vartojimas darytų įtaką nuo CYP fermentų priklausančiam kitų vaistinių preparatų metabolizmui.

In vitro duomenimis, gefapiksantas yra MATE1, MATE2K bei organinius anijonus pernešančio polipeptido (angl. *organic anion-transporting polypeptide B1, OATP1B1*) ir OATP1B3 inhibitorius. Tačiau skiriant po 45 mg gefapiksanto dozę du kartus per parą, rizika pasireikšti kliniškai reikšmingai vaistinių preparatų sąveikai dėl šių nešiklių slopinimo yra nedidelė. Klinikinė gefapiksanto sukeliama organinių katijonų nešiklio (angl. *organic cation transporter 1, OCT1*) slopinimo *in vitro* reikšmė neiširta. I fazės klinikinio tyrimo duomenimis, skiriant kartotinių 45 mg gefapiksanto dozių nebuvo nustatyta poveikio OATP1B substrato pitavastatino ekspozicijai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumas

Laboratoriniams gyvūnams, kuriems buvo skiriama gefapiksanto, pasireiškė kristalurija, ir buvo nustatyta, kad daugelis šlapime rastų kristalų sudaryti iš gefapiksanto.

Šešių mėnesių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimo su žiurkėmis duomenimis, buvo nustatyta mikroskopinių inkstų (prasiplėtę kanalėliai dėl kristalų susikaupimo, kanalėlių epitelio ląstelių degeneracija ir intersticiumo uždegimas), šlapimtakio (prasiplėtimas ir uždegimas) bei šlapimo pūslės

(pereinamųjų ląstelių hiperplazija) pokyčių, kai ekspozicija 9 kartus viršijo žmonėms susidarančią ekspoziciją skiriant didžiausią žmonėms rekomenduojamą dozę (DŽRD).

Devynių mėnesių trukmės per burną skiriamų kartotinių dozių toksiškumo tyrimo su šunimis duomenimis, vieno šuns patino šlapime buvo aptikta kristalų ir pro mikroskopą buvo stebėta židininė minimali kanalėlių degeneracija, apimanti kai kuriuos žievinius kanalėlius, kai ekspozicija 35 kartus viršijo žmonėms susidarančią ekspoziciją skiriant DŽRD.

Kancerogeninis poveikis

Atlikti gefapiksanto kancerogeniškumo tyrimai su žiurkėmis (2 metų trukmės) ir *rasH2* transgeninėmis pelėmis (6 mėnesių trukmės) galimo kancerogeninio poveikio neparodė (nebuvo nustatyta su vaistiniu preparatu susijusių navikų), kai ekspozicijos buvo iki 9 kartų (žiurkėms) ir 4 kartus (pelėms) didesnės nei žmonėms susidaranti ekspozicija skiriant DŽRD.

Mutageninis poveikis

Nebuvo nustatyta genotoksinio gefapiksanto poveikio atlikus seriją *in vitro* ar *in vivo* tyrimų, įskaitant mikrobų mutagenezės, chromosomų mutacijų žmogaus periferinio kraujo limfocituose ir *in vivo* žiurkių mikrobranduolių tyrimus.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Su gyvūnais atliktų toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų duomenimis, gefapiksanto skiriant per burną vaikingoms žiurkių ir triušių patelėms organogenezės laikotarpiu, nebuvo nustatyta teratogeninio poveikio požymių ar embrionų ir vaisių žūčių, kai susidariusios ekspozicijos (AUC rodmuo) buvo 6 kartus (žiurkėms) ir 34 kartus (triušėms) didesnės nei žmonėms susidaranti ekspozicija skiriant DŽRD. Buvo nustatytas nedaug sumažėjęs žiurkės vaisių svoris, kai tai buvo susiję su toksiniu poveikiu patelei, kai ekspozicija buvo maždaug 11 kartų didesnė nei žmonėms susidaranti ekspozicija skiriant DŽRD.

Su vaikingomis žiurkių ir triušių patelėmis atlikti tyrimai rodo, kad gefapiksantas prasiskverbia pro placentą į vaisių organizmą, o 20-ąją gestacijos dieną nustatyta vaistinio preparato koncentracija vaisių plazmoje sudaro iki 21 % (žiurkėms) ir 25 % (triušėms) rodmenis, lyginant su patelių organizme nustatyta koncentracija.

Su žindančiomis gyvūnų patelėmis atlikto tyrimo duomenimis, gefapiksanto išsiskiria į žindančių žiurkių patelių pieną, kai vaistinio preparato buvo skiriama per burną (kai ekspozicija buvo iki 9 kartų didesnė nei žmonėms susidaranti ekspozicija skiriant DŽRD) 10-ąją laktacijos dieną, o šią dieną praėjus 1 valandai po vaistinio preparato skyrimo jo koncentracija piene buvo 4 kartus didesnė nei koncentracija patelių plazmoje.

Nebuvo nustatyta poveikio vislumui, poravimosi elgsenai ar ankstyvajam embrionų vystymuisi, kai gefapiksanto buvo skiriama žiurkių patelėms ir patinams, o susidariusios ekspozicijos buvo iki 9 kartų didesnės nei žmonėms susidaranti ekspozicija skiriant DŽRD.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas (E551)
Krospovidonas (E1202)
Hipromeliozė (E464)
Magnio stearatas (E470b)
Manitolis (E421)
Mikrokristalinė celiuliozė (E460)
Natrio stearilfumaratas

Tabletės plėvelė

Hipromeliozė (E464)
Titano dioksidas (E171)
Triacetinas (E1518)
Raudonasis geležies oksidas (E172)
Karnaubo vaškas (E903)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Matinės, baltos spalvos PVC/PE/PVdC lizdinės plokštelės, padengtos praplėsiama aliuminio folija. Pakuotės po 28, 56 ir 98 plėvele dengtas tabletės neperforuotose lizdinėse plokštelėse (po 14 tablečių plokštelėje) ir sudėtinės pakuotės, kuriose yra 196 plėvele dengtos tabletės (2 pakuotės po 98 plėvele dengtas tabletės) neperforuotose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2023 m. rugsėjo 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lyfnua 45 mg plėvele dengtos tabletės
gefapixantum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 45 mg gefapiksanto (citrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

28 plėvele dengtos tabletės
56 plėvele dengtos tabletės
98 plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/21/1613/001 (28 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/21/1613/002 (56 plėvele dengtos tabletės)
EU/1/21/1613/003 (98 plėvele dengtos tabletės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Lyfnua 45 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lyfnua 45 mg plėvele dengtos tabletės
gefapixantum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 45 mg gefapiksanto (citrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Sudėtinė pakuotė: 196 (2 pakuotės po 98) plėvele dengtos tabletės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

EU/1/21/1613/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Lyfnua 45 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**TARPINĖ DĖŽUTĖ SUDĖTINEI PAKUOTEI (BE MĖLYNOJO Langelio)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lyfnua 45 mg plėvele dengtos tabletės
gefapixantum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 45 mg gefapiksanto (citrato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

98 plėvele dengtos tabletės. Sudėtinės pakuotės dalis, atskirai neparduodama.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

EU/1/21/1613/004

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Lyfnua 45 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lyfnua 45 mg tabletės
gefapixantum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

MSD

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Lyfnua 45 mg plėvele dengtos tabletės gefapiksantas (*gefapixantum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Lyfnua ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Lyfnua
3. Kaip vartoti Lyfnua
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Lyfnua
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Lyfnua ir kam jis vartojamas

Lyfnua sudėtyje yra veikliosios medžiagos gefapiksanto.

Lyfnua yra vaistas, vartojamas suaugusiems gydyti lėtiniam kosuliui (kosuliui, kuris trunka ilgiau kaip 8 savaites) ir kai:

- kosulys nepraeina, net ir vartojant kitų vaistų, arba
- kosulio priežastis nėra žinoma.

Lyfnua sudėtyje esanti veiklioji medžiaga gefapiksantas blokuoja nenormalų kosulį skatinančių nervų poveikį.

2. Kas žinotina prieš vartojant Lyfnua

Lyfnua vartoti draudžiama

- jeigu yra **alergija** gefapiksantui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Lyfnua ir jo vartojimo metu, jeigu:

- esate **alergiški** vaistams, kurių sudėtyje yra sulfonamido;
- Jums yra **miego apnėja** – kai miegant Jūsų kvėpavimas sustoja ir vėl atsinaujina;
- Jums pasireiškia **ūminė plaučių ar apatinių kvėpavimo takų infekcija (pvz., plaučių uždegimas ar bronchitas)**;
- Jums pasireiškia **skonio pojūčio pokyčių, skonio pojūčio netekimas arba susilpnėjęs skonio pojūtis**, kurie tęsiasi net ir nutraukus Lyfnua vartojimą.

Vaikams ir paaugliams

Šio vaisto negalima duoti vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams. Taip yra todėl, kad jo poveikis šios amžiaus grupės pacientams neištirtas.

Kiti vaistai ir Lyfnua

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėra žinoma, ar Lyfnua vartojimas gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui. Todėl nėštumo metu Lyfnua geriau nevartoti.

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Su gyvūnais atlikti tyrimai rodo, kad Lyfnua gali išsiskirti į motinos pieną. Pavojaus Jūsų kūdikiui negalima atmesti. Jūs ir Jūsų gydytojas turėtumėte kartu nuspręsti, ar turėtumėte vartoti Lyfnua, ar žindyti kūdikį.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Pavartojus Lyfnua galite jausti svaigulį. Jeigu taip atsitiktų, nevairuokite ir nevaldykite įrenginių ar mechanizmų, kol svaigulys nepraeis.

Lyfnua sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Lyfnua

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Kokią dozę vartoti

Rekomenduojama Lyfnua dozė yra:

- po vieną 45 mg tabletę kasdien du kartus per parą.

Suaugusiesiems, kuriems sutrikusi inkstų veikla

Gydytojas gali pakeisti Jūsų vartojamą Lyfnua dozę ir jo vartojimo dažnį, jeigu:

- Jums yra sunkus inkstų nepakankamumas ir Jums nėra atliekamos dializės procedūros.

Kaip vartoti vaisto

Nurykite visą tabletę. Jos negalima laužyti, smulkinti ar kramtyti.

Tabletę galima vartoti valgio metu ar nevalgius.

Ką daryti pavartojus per didelę Lyfnua dozę?

Jeigu pavartojote per didelę Lyfnua dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Lyfnua

Jeigu pamiršote vaisto dozės vartojimą, šią dozę praleiskite, o kitą dozę vartokite įprastu metu.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimas šalutinis poveikis nurodytas toliau.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- skonio pojūčio pokytis (pavyzdžiui, metalo, kartumo ar sūrumo pojūtis);
- skonio pojūčio susilpnėjimas;
- skonio pojūčio išnykimas.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- pykinimas (šleikštulys);
- skonio pojūčio pasikeitimas (jaučiamas kitoks skonis nei anksčiau);
- kosulys (pasunkėjęs ar sustiprėjęs);
- burnos sausmė;
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija (infekcija, pasireiškianti viršutinėje kvėpavimo takų dalyje, įskaitant nosies ertmę ir gerklę);
- viduriavimas;
- burnos ertmės ar gerklės skausmas;
- apetito susilpnėjimas;
- svaigulys;
- viršutinės pilvo dalies skausmas;
- nevirškinimo pojūtis;
- neįprastas pojūtis burnos ertmėje (pvz., tirpimo ar dilgčiojimo pojūtis);
- jutimų burnos ertmėje susilpnėjimas;
- sustiprėjusi seilių gamyba;
- nemiga (sunkumas užmigti);
- galvos skausmas.

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- šlapimo pūslės, šlapimtakių ar inkstų akmenligė.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Lyfnua

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Pastebėjus, kad pakuotė pažeista ar yra sugadinimo požymių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Lyfnua sudėtis

Veiklioji medžiaga yra gefapiksantas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 45 mg gefapiksanto (citrato pavidalu).

Pagalbinės medžiagos yra koloidinis silicio dioksidas (bevandenis) (E551), krosopovidonas (E1202), hipromeliozė (E464), magnio stearatas (E470b), manitolis (E421), mikrokristalinė celiuliozė (E460), natrio stearilfumaratas. Tabletės padengtos plėvele, o plėvelės sudėtyje yra šių pagalbinių medžiagų: hipromeliozės (E464), titano dioksido (E171), triacetino (E1518) ir raudonojo geležies oksido (E172). Tabletės nupoliruotos karnaubo vašku (E903).

Lyfnua išvaizda ir kiekis pakuotėje

Lyfnua yra rausvos spalvos, apvali, išgaubta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „777“, o kita pusė yra lygi.

Lyfnua tiekiamas matinėse, baltos spalvos PVC/PE/PVdC lizdinėse plokštelėse, padengtose praplėšiama aliuminio folija.

Lyfnua tiekiamas pakuotėse, kuriose yra 28, 56 arba 98 plėvele dengtos tabletės neperforuotose lizdinėse plokštelėse (po 14 tablečių plokštelėje), ir sudėtinėse pakuotėse, kuriose yra 196 plėvele dengtos tabletės (2 pakuotės po 98 plėvele dengtas tabletes) neperforuotose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Eesti

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Ε.Ε.
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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel.: +371 67025300

dpoc.latvia@msd.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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