

**I PIELIKUMS**

**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lyfnua 45 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur gefapiksanta citrātu, kas atbilst 45 mg gefapiksanta (*gefapixantum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete)

Sārta, 10 mm diametrā, apaļa un izliekta tablete ar iespaidumu “777” vienā pusē un gluda otrā pusē.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Lyfnua indicēts pieaugušajiem grūti ārstējama vai nezināma cēloņa izraisīta, hroniska klepus ārstēšanai.

### 4.2. Devas un lietošanas veids

#### Devas

Gefapiksanta ieteicamā deva ir viena 45 mg tablete iekšķīgi, divas reizes dienā, neatkarīgi no ēdienreizēm.

#### *Izlaista deva*

Pacientiem ir jāizstāsta ka gadījumā, ja viņi ir izlaiduši devu, šī deva jāizlaiž un zāles jāatsāk lietot atbilstoši regulārajai shēmai. Pacienti nedrīkst dubultot savu nākamo devu vai arī lietot vairāk par parakstīto devu.

#### Īpašas pacientu grupas

##### *Gados vecāki cilvēki ( $\geq 65$ gadus veci)*

Gados veciem cilvēkiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Zināms, ka liela gefapiksanta daļa tiek izvadīta caur nierēm. Tā kā gados vecākiem pacientiem bieži ir pavājināta nieru darbība, risks, ka gefapiksants šiem pacientiem biežāk var izraisīt blakusparādības, ir lielāks. Jāievēro piesardzība ar sākotnējo dozēšanas biežumu.

##### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ( $eGF\bar{A} < 30$  ml/minūtē/1,73 m<sup>2</sup>), kuriem nav nepieciešama dialīze, ir jāpielāgo deva. Deva ir jāsamazina līdz vienai 45 mg tabletei vienu reizi dienā.

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (eGFĀ  $\geq 30$  ml/minūtē/1,73 m<sup>2</sup>) devas pielāgošana nav nepieciešama. Dati par pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā, kuriem nepieciešama dialīze, ir nepietiekami, lai sniegtu ieteikumus par devām (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacienti ar aknu darbības traucējumi nav pētīti. Tomēr, ņemot vērā, ka metabolisms aknās ir nenozīmīgs gefapiksanta eliminācijas ceļš, devas pielāgošana nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediātriskā populācija*

Lyfnua nav piemērots pediātriskajā populācijā (vecumā līdz 18 gadiem) grūti ārstējama vai nezināma cēloņa izraisīta klepus ārstēšanai.

#### Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Tabletes ir jānorij veselas, un tās var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Pacientiem ir jānorāda, ka tabletes nedrīkst lauzt, sasmalcināt vai košļāt.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Obstruktīva miega apnoja

Pacientiem ar vidēji smagu vai smagu obstruktīvu miega apnoju (OMA; n=19), kuri neizmantoja pozitīvā elpceļu spiediena (*positive airway pressure*; PAP) ierīci, 180 mg gefapiksanta dienā pirms gulētiešanas bija saistīta ar mazāku vidējo SaO<sub>2</sub> un proporcionāli vidēji lielāku daļu laika ar SaO<sub>2</sub> < 90% visās miega stadijās, salīdzinot ar placebo lietotājiem. Šīs atrades nozīmīgums grūti ārstējama hroniska klepus (*refractory chronic cough*; RCC) vai nezināma cēloņa izraisīta hroniska klepus (*unexplained chronic cough*; UCC) slimniekiem, kuri lieto 45 mg gefapiksanta divas reizes dienā un kuriem kā blakusslimība ir OMA, nav zināms. Pacientiem ar OMA pirms gefapiksanta lietošanas ir jāapsver atbilstoša OMA terapija.

#### Paaugstināta jutība

Gefapiksants satur sulfonamīda grupu, bet to neuzskata par sulfonilarilamīnu. Gefapiksants nav pētīts pacientiem ar paaugstinātu jutību pret sulfonamīdu anamnēzē, tāpēc nav iespējams izslēgt krustenisku paaugstinātu jutību pret gefapiksantu, ja ir paaugstināta jutība pret sulfonamīdu. Gefapiksants ir jālieto piesardzīgi pacientiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret sulfonamīdiem.

#### Akūta apakšējo elpceļu infekcija

Pacientiem, kuriem ārstēšanas ar gefapiksantu laikā attīstās akūta apakšējo elpceļu infekcija, terapija jāizvērtē un individuāli jāpielāgo (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### Ar garšu saistītas nevēlamās blakusparādības

Klīniskajos pētījumos ļoti bieži ziņots par ar garšu saistītām nevēlamām blakusparādībām. Vairumam pacientu šīs nevēlamās blakusparādības izzuda drīz pēc gefapiksanta lietošanas pārtraukšanas (vidēji 5 dienu laikā). Dažiem pacientiem šīs reakcijas saglabājās vairāk nekā gadu pēc lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## Palīgvielas

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Balstoties uz pētījumiem *in vitro* (skatīt 5.2. apakšpunktu), tika veikti klīniski nozīmīgi mijiedarbības pētījumi, neatklājot klīniski nozīmīgu mijiedarbību.

#### Pediātriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi ir veikti tikai par pieaugušajiem.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Grūtniecība

Datu par gefapiksanta lietošanu grūtniecēm nav. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistībā ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Lyfnua lietošanas grūtniecības laikā, kā arī reproduktīvā vecuma sievietēm, kuras nelieto kontracepciju.

#### Barošana ar krūti

Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati par dzīvniekiem liecina par gefapiksanta izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Lyfnua jāpieņem, izvērtējot ieguvumu bērnam no barošanas ar krūti un ieguvumu no terapijas sievietei.

#### Fertilitāte

Dati par gefapiksanta ietekmi uz cilvēku fertilitāti nav pieejami. Ar gefapiksanta terapiju ārstētām žurkām ietekme uz pārošanos vai fertilitāti netika novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu).

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Gefapiksants neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Atsevišķos gadījumos pēc gefapiksanta lietošanas ir iespējams reibonis, kas var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās ziņotās blakusparādības bija disgeizija (41%), ageizija (15%) un hipogeizija (11%).

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas formā

Gefapiksanta drošums tika vērtēts divos III fāzes klīniskajos pētījumos (COUGH-1 un COUGH-2), kuros bija iekļauti pavisam 1369 pacienti, kurus ārstēja ar gefapiksantu (15 mg vai 45 mg divas reizes dienā) (skatīt 5.1. apakšpunktu). Gefapiksants iedarbības ilgums bija 52 nedēļas.

Blakusparādības, par kurām ziņots, lietojot gefapiksantu klīniskajos pētījumos, ir uzskaitītas turpmāk tabulā atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Biežums ir definēts šādi: ļoti

bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ) un ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ).

### 1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klase	Nevēlama blakusparādības
<b>Infekcijas un infestācijas</b>	
Bieži	Augšējo elpceļu infekcija
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>	
Bieži	Samazināta ēstgriba
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>	
Ļoti bieži	Disgeizija*, Ageizija, Hipogeizija
Bieži	Garšas traucējumi, Reibonis
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>	
Bieži	Klepus**, Sāpes mutē un rīklē
<b>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</b>	
Bieži	Slikta dūša, Caureja, Sausa mute, Pārmērīga siekalošanās, Sāpes vēdera augšdaļā, Dispepsija, Mutes hipestēzija, Mutes parestēzija
<b>Psihiskie traucējumi</b>	
Bieži	Bezmiegs
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>	
Retāk	Urīnceļu akmeņi, Nefrolitiāze, Urīnpūšļa akmeņi

\*Par disgeiziju bieži ziņots, minot rūgtu, metālisku vai sāļu garšu.

\*\*Klepus ietver ziņojumus par klepus "pasliktināšanos", "paasināšanos", "pastiprināšanos" vai "pastiprinātu klepu".

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Ar garšu saistītās nevēlamās blakusparādības*

Lielākajai daļai pacientu, kuriem bija ar garšu saistītas nevēlamās blakusparādības (disgeizija, ageizija, hipogeizija un garšas traucējumi), nevēlamās blakusparādības sākās 9 dienu laikā pēc gefapiksanta lietošanas sākšanas; lielākā daļa bija vieglas (65%) vai vidēji smagas (32%) reakcijas. Ar garšu saistītās nevēlamās blakusparādības izzuda 96% pacientu, un 25% pacientu ziņoja, ka blakusparādības izzuda pirms pēdējās gefapiksanta devas lietošanas vai īsi pēc tās. Ilgāk nekā gadu pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas ar garšu saistītās nevēlamās blakusparādības saglabājās 1,6 % (7/447) pacientu gefapiksanta grupā un 12,8 % (6/47) pacientu placebo grupā. Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ zāļu lietošana tika pārtraukta, radās 22% pacientu, kuri lietoja gefapiksantu. Visbiežāk ziņotās blakusparādības, kuru dēļ lietošana tika pārtraukta, bija disgeizija (9%) un ageizija (4%).

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## 4.9. Pārdozēšana

Klīniskajā pētījumā 8 veselām pētāmām personām, kuras līdz 14 dienām ilgi lietoja 1 800 mg gefapiksanta divreiz dienā (40 reizes pārsniedzot cilvēkam ieteicamo devu), urīnā tika konstatēti gefapiksanta kristāli. Nieru vai urīnizvades sistēmas bojājumi netika novēroti.

3. fāzes pētījumos, kad tika saņemti ziņojumi par pārdozēšanas gadījumiem, par blakusparādībām netika ziņots.

Pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro, vai viņam nerodas nevēlamas blakusparādības, un jāsāk atbilstoši atbalsta pasākumi. Gefapiksants ir daļēji izvadāms hemodialīzes ceļā.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Citi pretklepus līdzekļi, ATĶ kods: R05DB29

#### Darbības mehānisms

Gefapiksants ir P2X3 receptora selektīvs antagonists. Gefapiksantam piemīt arī aktivitāte pret P2X2/3 receptora apakštipu. P2X3 receptori ir ATF regulēti jonu kanāli, kas atrodas uz klejotājnerva sensorajām C šķiedrām elpceļos. C šķiedras tiek aktivizētas, reaģējot uz iekaisumu vai ķīmiskiem kairinātājiem. ATF atbrīvojas no elpceļu gļotādas šūnām iekaisuma gadījumā. Ekstracelulārās ATF piesaistīšanos P2X3 receptoriem C šķiedras uztver kā signālu par bojājumu. C šķiedru aktivizācija, ko pacients uztver kā tieksmi klepot, ierosina klepus refleksu. Bloķējot ATF signālu, kurā iesaistīti P2X3 receptori, tiek samazināta pārmērīga sensoro nervu aktivācija un pārmērīgs klepus, ko aktivizē ekstracelulārā ATF.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Lyfnua efektivitāte grūti ārstējama vai nezināma cēloņa izraisīta hroniska klepus gadījumā pētīta divos 52 nedēļas ilgos daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos par pieaugušajiem ar grūti ārstējamu vai nezināma cēloņa izraisītu hronisku klepu. Grūti ārstējams hronisks klepus (*refractory chronic cough; RCC*) tika definēts kā klepus, kas saistīts ar blakusslimību (piemēram, astmu, gastroezofageālā atvīlņa slimību vai augšējo elpceļu klepus sindromu), kas saglabājās, lai gan tika ārstēta blakusslimība. Nezināma cēloņa izraisīts hronisks klepus (*unexplained chronic cough; UCC*) tika definēts kā klepus, kas nebija saistīts ar blakusslimībām, lai gan tika veikta rūpīga klīniska izvērtēšana.

Abu 3. fāzes pētījumu primārais mērķis bija novērtēt Lyfnua efektivitāti, samazinot klepus biežumu 24 stundās, salīdzinot ar placebo. Sekundārie mērķi bija klepus biežuma nomodā mazināšana un klepus ietekmētā dzīves kvalitāte. Abos pētījumos pacienti tika randomizēti, lai divas reizes dienā saņemtu 45 mg vai 15 mg Lyfnua, vai placebo. COUGH-1 (NCT03449134) primārās efektivitātes periods bija 12 nedēļas, kam sekoja maskēts 40 nedēļas ilgs pagarinājuma periods. COUGH-2 (NCT03449147) primārās efektivitātes periods bija 24 nedēļas, kam sekoja 28 nedēļas ilgs maskēts pagarinājuma periods.

COUGH-1 un COUGH-2 iekļautie pacienti tobrīd nesmēķēja, nelietoja angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitorus, viņiem bija diagnosticēts RCC vai UCC, un hronisks klepus bija ildzis vairāk par 1 gadu. Vairums pacientu bija sievietes (75%), baltās rases (80%) un Eiropas izcelsmes (53%), vidējais vecums bija 58 gadi (diapazons 19 līdz 89 gadi) un 7% pacientu bija vecāki par 75 gadiem. Pavisam 61,5% pacientu bija diagnosticēts RCC, 38,5% UCC, un hroniskā klepus vidējais ilgums bija 11 gadi.

### *Klepus biežums*

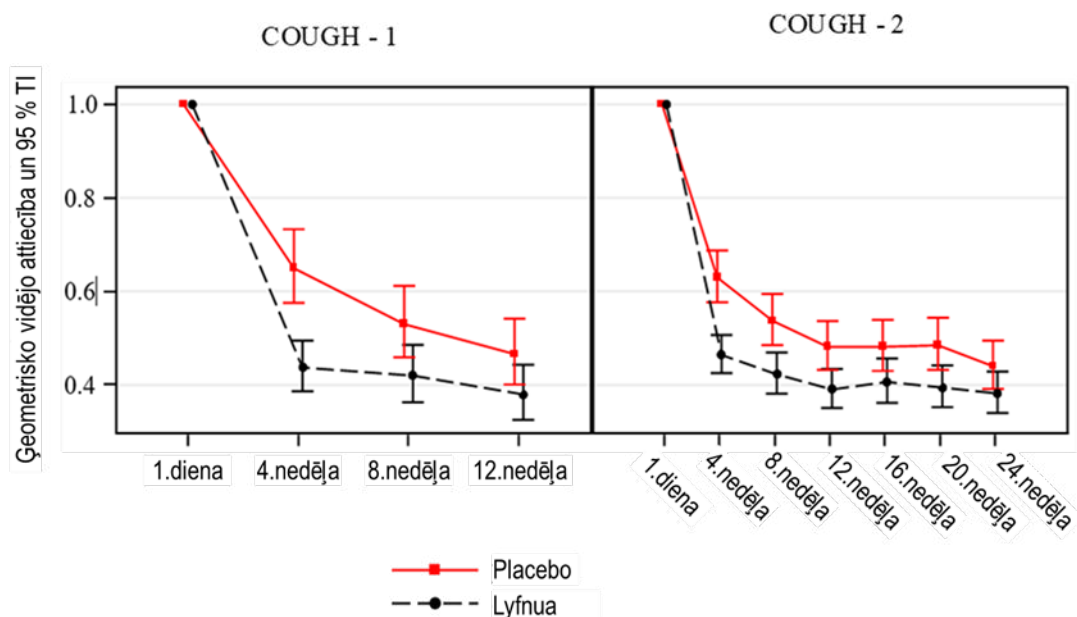
COUGH-1 un COUGH-2 ar Lyfnua 45 mg divreiz dienā ārstētiem pacientiem būtiski mazinājās klepus biežums 24 stundu laikā, salīdzinot ar placebo (2. tabula). Klepus biežuma samazināšanās 24 stundu laikā bija vērojama līdz 4. nedēļai un saglabājās visu primārās efektivitātes periodu (12 nedēļas COUGH-1 un 24 nedēļas COUGH-2; 1. attēls).

Nevienā no pētījumiem netika novērota klepus biežuma 24 stundu laikā ievērojama samazināšanās grupā, kurā lietoja 15 mg gefapiksanta divreiz dienā.

### **2. tabula. Klepus biežums 24 stundu laikā, lietojot Lyfnua 45 mg divreiz dienā (COUGH-1 un COUGH-2)**

	COUGH-1		COUGH-2	
	Lyfnua	Placebo	Lyfnua	Placebo
N	243	243	439	435
<b>Primārais efektivitātes mērķa kritērijs</b>				
<b>Klepus biežums 24 stundu laikā (klepus epizodes stundā)</b>				
Sākotnējā vērtība (ģeometriskais vidējais)	18,24	22,83	18,55	19,48
12. nedēļā (COUGH-1) vai 24. nedēļā (COUGH-2) (ģeometriskais vidējais)	7,05	10,33	6,83	8,34
12. nedēļā (COUGH-1) vai 24. nedēļā (COUGH-2) (samazinājums no sākotnējās vērtības, %)	-61,35	-54,77	-63,17	-57,19
Relatīvais samazinājums salīdzinājumā ar placebo (samazinājums % un 95 % TI) <sup>†</sup>	-18,52 (-32,76; -1,28)		-13,29 (-24,74; - 0,10)	
p vērtība	0,036		0,048	
N = analīzē ietverto dalībnieku skaits; TI = ticamības intervāls. <sup>†</sup> Trūkstošās sākotnējās vērtības tika izsecinātas, balstoties uz dzimumu un reģionu; tad tika veikta visu novērojuma vizīšu trūkstošo datu vairākkārtēja izsecināšana (m = 50 izsecinātas datnes), par kovariātiem izmantojot terapiju, dzimumu, reģionu un pārējās novērojuma vizītes. Pēc izsecināšanas tika veikta kovariānces (ANCOVA) modeļa analīze interesējošā laika brīdī, veicot korekciju pēc šādiem kovariātiem – terapijas, sākotnējās vērtības, dzimuma un reģiona.				

**1. attēls. Klepus biežuma 24 stundās izmaiņu laikā analīze, lietojot Lyfnua 45 mg divreiz dienā (COUGH-1 and COUGH-2)**



*Klepus ietekmēta dzīves kvalitāte*

COUGH-2 tika īpaši izstrādāts, lai novērtētu Lyfnua ietekmi uz klepus ietekmētu dzīves kvalitāti, salīdzinot ar placebo, ko noteica izmantojot Klepus Lestersas anketu (*Leicester Cough Questionnaire*; LCQ) (iespējams vērtējums no 3 līdz 21, kura augstākie vērtējumi norāda uz labāku dzīves kvalitāti). LCQ kopējā vērtējuma palielinājums par  $\geq 1,3$  punktiem, salīdzinot ar sākumvērtību, tika definēts kā klīniski nozīmīgs. COUGH-2 klīniski nozīmīgas klepus ietekmētas dzīves kvalitātes uzlabošanās varbūtība, kuru noteica 24. nedēļā, bija ievērojami lielāka Lyfnua 45 mg grupā, nekā placebo grupā (skatīt 3. tabula).

**3. tabula. Ar klepu saistītā dzīves kvalitāte, lietojot Lyfnua 45 mg divreiz dienā (COUGH-2): tādu pacientu īpatsvars, kuriem LCQ kopējā vērtējuma palielinājums 24. nedēļā bija  $\geq 1,3$  punkti, salīdzinot ar sākumvērtību**

	Lyfnua	Placebo
N	439	435
Pacienti* (%)	75,7	68,1
Aplēstā izredžu attiecība salīdzinājumā ar placebo (95 % TI) <sup>†</sup>	1,46 (1,07; 1,99)	
Aplēstā starpība <sup>†</sup> salīdzinājumā ar placebo (95 % TI) <sup>††</sup>	7,63 (1,34; 13,76)	
p vērtība <sup>†</sup>	0,016	

N = to dalībnieku skaits, par kuriem dati bija pieejami 24. nedēļā.

\* Pacientu procentuālais skaits, kuriem bija atbildes reakcija 24. nedēļā. Pacientu skaits tika aprēķināts, aprēķinot vairāku imputāciju vidējo vērtību; Lyfnua grupā un placebo grupā bija attiecīgi aptuveni 332 un 296 atbildes reakcijas.

TI = ticamības intervāls. LCQ = *Leicester Cough Questionnaire* (Lestersas Klepus aptauja).

<sup>†</sup>Trūkstošās sākotnējās vērtības tika izsecinātas, balstoties uz dzimumu un reģionu; tad tika veikta visu novērojuma vīzīšu trūkstošo datu vairākkārtēja izsecināšana ( $m = 50$  izsecinātas datnes), par kovariātiem izmantojot terapiju, dzimumu, reģionu un pārējās novērojuma vīzītes. Pēc izsecināšanas tika veikta dihotomizēto indeksu loģistiskās regresijas analīze interesējošā laika brīdī, veicot korekciju pēc šādiem kovariātiem - terapijas, sākotnējā kopējā LCQ (nepārtraukts mainīgais) indeksa, dzimuma un reģiona.

<sup>††</sup>Balstoties uz vērtību aizvietošanas (*bootstrapping*) metodi.



## Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Lyfnua (gefapiksants) visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās nezināma cēloņa vai hroniska grūti ārstējama klepus ārstēšanai (informāciju par lietošanu pediatriiskajā praksē skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Gefapiksanta farmakokinētika tika pētīta veseliem pieaugušajiem un pieaugušajiem ar RCC vai UCC, un abām populācijām tā bija līdzīga. Plazmas vidējais AUC un maksimālā koncentrācija ( $C_{max}$ ) līdzsvara stāvoklī, lietojot 45 mg gefapiksanta divreiz dienā ir attiecīgi 4144 ng·h/ml un 531 ng/ml. Līdzsvara stāvoklis tiek sasniegts 2 dienās, un uzkrāšanās līmenis ir 1,4 līdz 1,5 reizes.

## Uzsūkšanās

Pēc gefapiksanta iekšķīgas lietošanas laiks līdz maksimālās koncentrācijas plazmā ( $T_{max}$ ) sasniegšanai bija 1 līdz 4 stundas. Pēc vairāku devu līdz 300 mg divreiz dienā lietošanas iedarbība palielinās proporcionāli devai. Vismaz 78% gefapiksanta uzsūcas.

## *Ēdiena ietekme*

Salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, vienas gefapiksanta 50 mg devas lietošana kopā ar standarta treknu maltīti ar lielu kaloritāti neietekmēja gefapiksanta AUC vai  $C_{max}$ .

## Izkliede

Balstoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, tiek lēsts, ka vidējais līdzsvara stāvokļa šķietamais izkļedes tilpums pēc 45 mg devas iekšķīgas lietošanas ir 138 l.

*In vitro* gefapiksants vāji saistās ar plazmas proteīniem (55%) un koncentrācijas plazmā attiecība pret asinīm bija 1,1. Balstoties uz preklīniskiem pētījumiem, gefapiksanta iekļūšana CNS nav liela.

## Biotransformācija

Metabolisms aknās ir maznozīmīgs gefapiksanta eliminācijas ceļš, kas ietver oksidāciju un glikuronidāciju. Pēc iekšķīgas [ $^{14}C$ ] gefapiksanta lietošanas 14% lietotās devas izdalījās metabolītu veidā ar urīnu vai izkārnījumiem. Neizmainīts gefapiksants ir galvenais ar zālēm saistītais savienojums plazmā (87%) un katrs no cirkulējošiem metabolītiem nodrošināja mazāk par 10% kopējās noteiktās radioaktivitātes.

## Eliminācija

Izvadīšana caur nierēm ir galvenais gefapiksanta izvadīšanas ceļš un tas notiek gan pasīvas filtrācijas caur nierēm, gan aktīvu transportmehānismu rezultātā. Gefapiksants izdalās urīnā kā sākotnējais savienojums (~64%) vai metabolīti (~12%), bet atlikusī deva izdalās izkārnījumos kā sākotnējais savienojums (~20%) vai metabolīti (~2%). Tiek lēsts, ka aktīva izvadīšana caur nierēm nodrošina  $\leq 50\%$  visa eliminētā daudzuma. Gefapiksants *in vitro* ir MATE1, MATE2K, P-gp un BCRP transportproteīnu substrāts. Gefapiksanta eliminācijas terminālais pusperiods ( $t_{1/2}$ ) ir 6–10 stundas.

## Īpašas pacientu grupas

### *Nieru darbības traucējumi*

Izvadīšana caur nierēm ir galvenais gefapiksanta eliminācijas ceļš. Viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi ( $eGF\dot{A} \geq 30$  ml/minūtē/1,73 m<sup>2</sup>) klīniski nozīmīgi neietekmē gefapiksanta iedarbību.

Analizējot farmakokinētiku populācijā, kas ietvēra pacientus ar grūti ārstējamu vai nezināma cēloņa izraisītu hronisku klepu, tika prognozēts, ka pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem

(eGFR < 30 ml/minūtē/1,73 m<sup>2</sup>) gefapiksanta AUC and C<sub>max</sub> pieaug par attiecīgi 89% un 54%, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Lai uzturētu līdzīgu sistēmisku iedarbību kā cilvēkiem ar normālu nieru darbību, ieteicama devu pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Aknu darbība traucējumi*

Metabolisms aknās ir maznozīmīgs eliminācijas ceļš. Lielāko daļu iekšķīgi lietotās devas konstatēja neizmainīta pamatsavienojuma veidā urīnā (64%) un izkārnījumus (20%). Īpašs pētījums par cilvēkiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikts, jo maz ticams, ka aknu darbības traucējumi klīniski nozīmīgi ietekmēs iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Vecuma, ķermeņa masas, dzimuma, etniskās izcelsmes un rases ietekme*

Balstoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, vecumam, ķermeņa masai, dzimumam, etniskajai izcelsmei un rasei nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz gefapiksanta farmakokinētiku.

#### Zāļu mijiedarbība

##### *Citu zāļu ietekme uz gefapiksanta farmakokinētiku*

Metabolisms aknās ir maznozīmīgs gefapiksanta eliminācijas ceļš, un gefapiksanta spēja klīniski nozīmīgi mijiedarboties ar vienlaicīgi lietotiem citohroma P450 (CYP) vai uridīna 5'-difosfoglikuronskābes glikuronoziltransferāzes (UGT) enzīmu inhibitoriem vai induktoriem ir vāja.

Vienlaikus lietotam protonu sūkņa inhibitoram omeprazolam nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz gefapiksanta farmakokinētiku.

Balstoties uz pētījumiem *in vitro*, gefapiksants ir izplūdes transportproteīnu: daudzu zāļu un toksīnu ekstrūzijas proteīna (*multidrug and toxin extrusion 1*; MATE1), MATE2K, P-glikoproteīna (P-gp) un krūts vēža rezistences proteīna (*breast cancer resistance protein*; BCRP) substrāts. 1. fāzes klīniskajā pētījumā viena MATE1/MATE2K inhibitora pirimetamīna deva gefapiksanta AUC palielināja par 24%, šis daudzums nav klīniski nozīmīgs un neietekmēja gefapiksanta C<sub>max</sub>.

##### *Gefapiksanta ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku*

Balstoties uz pētījumiem *in vitro*, gefapiksanta spēja izraisīt CYP inhibīciju vai indukciju ir vāja, tādēļ maz ticams, ka gefapiksants ietekmēs CYP mediēto citu zāļu metabolismu.

Gefapiksants ir MATE1, MATE2K un organisko anjonu transportpolipeptīda 1B1 (OATP1B1) un OATP1B3 inhibitors *in vitro*. Tomēr, ja gefapiksantu lieto pa 45 mg divas reizes dienā, klīniski nozīmīgas zāļu mijiedarbības risks šo transportproteīnu inhibīcijas dēļ ir mazs. Gefapiksanta izraisītās organisko katjonu transportproteīnu 1 (OCT1) inhibīcijas *in vitro* klīniskā nozīme nav noteikta. 1. fāzes klīniskos pētījumos vairākas 45 mg gefapiksanta devas neietekmēja OATP1B substrāta pitavastatīna iedarbību.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

#### Atkārtotu devu toksicitāte

Laboratorijas dzīvniekiem, kuriem tika ievadīts gefapiksants, radās kristalūrija, un tika konstatēts, ka lielāko daļu kristālu veidoja gefapiksants.

Sešus mēnešus ilgā atkārtotu devu toksicitātes pētījumā žurkām devās, kas 9 reizes pārsniedza cilvēkiem ieteikto maksimālo devu (*maximum recommended human dose*; MRHD), tika konstatētas mikroskopiskas izmaiņas nierēs (kristālu klātbūtnes rezultātā izstāpīti kanāliņi, kanāliņus izklājošo epitēlijsūnu deģenerācija un interstīcija iekaisums), urīnvadā (dilatācija un iekaisums) un urīnpūslī (pārejas šūnu hiperplāzija).

9 mēnešus ilgā iekšķīgi lietojamu atkārtotu devu toksicitātes pētījumā suņiem, vienam suņu tēviņam tika novēroti kristāli urīnā, kā arī mikroskopiska perēkļveida minimāla kanāliņu deģenerācija, ieskaitot atsevišķus garozas kanāliņus, devai 35 reizes pārsniedzot MRHD cilvēkam.

## Kancerogenitāte

Kancerogenitātes pētījumos žurkām (ilgums 2 gadi) un rasH2 transgēnām pelēm (ilgums 6 mēneši) devas, kas 9 reizes (žurkām) un 4 reizes (pelēm) pārsniedza MRHD, neguva pierādījumus, kas liecinātu par gefapiksanta kancerogēnu potenciālu (nebija ar terapiju saistītu audzēju).

## Mutaģenēze

Gefapiksants nebija genotoksisks dažādos *in vitro* un *in vivo* testos, ieskaitot mikrobu mutaģenēzes, hromosomu aberācijas cilvēka perifēro asiņu limfocītos un žurku mikrokodoliņu *in vivo* testā.

## Reproduktīvā toksicitāte

Dzīvnieku reprodukcijas pētījumos gefapiksanta iekšķīga lietošana žurkām un trušiem organoģenēzes laikā nesniedza pierādījumus par teratogenitāti vai embriju un augļu letalitāti, ja iedarbība (AUC) 6 reizes (žurkām) un 34 reizes (trušiem) pārsniedza iedarbību, lietojot MRHD. Sasniedzot iedarbību, kas 11 reizes pārsniedza MRHD, konstatēja nelielu žurku augļu ķermeņa masas samazināšanos, kas bija saistīta ar toksisku iedarbību uz mātīti.

Pētījumi ar grūsnām žurkām un trušiem liecina, ka gefapiksants šķērso placentu, sasniedzot augli, un koncentrācija augļa plazmā ir līdz 21% (žurkām) un 25% (trušiem) no grūsnības 20. dienā noteiktās koncentrācijās mātītēm.

Pētījumā par laktāciju 10. laktācijas dienā iekšķīgi ievadīts (līdz pat 9 reizes pārsniedzot iedarbību, lietojot MRHD) gefapiksants izdalījās laktējošu žurku pienā, un koncentrācija pienā 1 stundu pēc ievadīšanas laktācijas 10. dienā 4 reizes pārsniedza koncentrāciju mātītes plazmā.

Gefapiksantu ievadot žurku mātītēm un tēviņiem devās, kas 9 reizes pārsniedz MRDH, ietekme uz auglību, pārošanos un embriju agrīnu attīstību netika novērota.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

#### Tabletes kodols

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds (E551)  
Krospovidons (E1202)  
Hipromeloze (E464)  
Magnija stearāts (E470b)  
Mannīts (E421)  
Mikrokristāliskā celuloze (E460)  
Nātrijs stearilfumarāts

#### Tabletes apvalks

Hipromeloze (E464)  
Titāna dioksīds (E171)  
Triacetīns (E1518)  
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)  
Karnauba vasks (E903)

## **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

## **6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Necaurspīdīgi, balti PVH/PE/PVdH blisteri ar izspiežamu alumīnija pārklājošo foliju. Iepakojumi pa 28, 56 un 98 apvalkotajām tabletēm neperforētos blisteros (14 tabletes plāksnītē) un vairāku kastīšu iepakojumi pa 196 (2 iepakojumi pa 98) apvalkotajām tabletēm neperforētos blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: {GGGG. gada DD. mēnesis}

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

{MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>

## **II PIELIKUMS**

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Recepšu zāles.

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu *un* periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARKĒJUMA TEKSTS**



## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lyfnua 45 mg apvalkotās tabletes  
gefapixantum

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 45 mg gefapiksanta (citrāta formā).

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

28 apvalkotās tabletes  
56 apvalkotās tabletes  
98 apvalkotās tabletes

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

#### **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

#### **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1613/001 (28 apvalkotās tabletes)  
EU/1/21/1613/002 (56 apvalkotās tabletes)  
EU/1/21/1613/003 (98 apvalkotās tabletes)

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Lyfnua 45 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA  
VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA KASTĪTE (AR *BLUE BOX*)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lyfnua 45 mg apvalkotās tabletes  
gefapixantum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tabletes satur 45 mg gefapiksanta (citrāta formā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Vairāku kastīšu iepakojums: 196 (2 iepakojumi pa 98) apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1613/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Lyfnua 45 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**VAIRĀKU KASTIŠU IEPAKOJUMA STARPIEPAKOJUMS (BEZ *BLUE BOX*)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lyfnua 45 mg apvalkotās tabletes  
gefapixantum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katra apvalkotā tablete satur 45 mg gefapiksanta (citrāta formā).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

98 apvalkotas tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
Iekšķīgai lietošanai

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/21/1613/004

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Lyfnua 45 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**  
**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Lyfnua 45 mg tabletes  
gefapixantum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

MSD

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Lyfnua 45 mg apvalkotās tabletes gefapixantum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Lyfnua un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Lyfnua lietošanas
3. Kā lietot Lyfnua
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lyfnua
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Lyfnua un kādam nolūkam to lieto

Lyfnua satur aktīvo vielu gefapiksantu.

Lyfnua ir zāles pieaugušajiem ar hronisku klepu (klepu, kas ilgst vairāk par 8 nedēļām) un:

- klepus nav beidzies pēc citu zāļu lietošanas,
- klepus cēlonis nav zināms.

Lyfnua aktīvā viela gefapiksants bloķē nervu, kuri ierosina patoloģisku klepošanu, darbību.

#### 2. Kas Jums jāzina pirms Lyfnua lietošanas

**Nelietojiet Lyfnua**

- ja Jums ir **alerģija** pret gefapiksantu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Lyfnua lietošanas un lietošanas laikā konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir:

- **alerģija** pret sulfonamīdu saturošām zālēm,
- **miega apnoja** – Jums miega laikā apstājas un atsākas elpošana,
- attīstījies **akūta infekcija plaušās/apakšējos elpceļos (piemēram, pneimonija vai bronhīts),**
- **garšas izmaiņas, garšas zudums** vai izjūtat **garšas samazināšanos**, kas turpinās pat pēc Lyfnua lietošanas pārtraukšanas.

**Bērni un pusaudži**

Nedodiet šīs zāles bērniem, kuri jaunāki par 18 gadiem. Tas ir tāpēc, ka zāles nav pētītas šajā vecumgrupā.

### **Citas zāles un Lyfnua**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Nav zināms, vai Lyfnua var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam. Tādēļ labāk nelietot Lyfnua grūtniecības laikā.

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pētījumi ar dzīvniekiem ir parādījuši, ka Lyfnua var izdalīties krūts pienā. Nav iespējams izslēgt risku Jūsu bērnam. Jums ar ārstu ir jāizlemj, vai Jūs lietosiet Lyfnua vai barosiet bērnu ar krūti.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pēc Lyfnua lietošanas Jūs varat just reiboni. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, kamēr reibonis nav pārgājis.

### **Lyfnua satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā lietot Lyfnua**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

### **Cik daudz lietot**

Ieteicamā Lyfnua deva ir:

- viena 45 mg tablete divas reizes dienā.

### **Pieaugušie ar nieru problēmām**

Jūsu ārsts var mainīt Lyfnua lietošanas daudzumu un biežumu, ja:

- Jums ir smaga nieru mazspēja un netiek veikta dialīze.

### **Kā lietot**

Norijiet tableti veselu. Nelauziet, nesasmalciniet un nekošļājiet tableti.

Jūs varat lietot tableti neatkarīgi no ēdienreizēm.

### **Ja esat lietojis Lyfnua vairāk nekā noteikts**

Ja esat lietojis vairāk Lyfnua, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### **Ja esat aizmirsis lietot Lyfnua**

Ja esat izlaidis devu, nelietojiet to, un lietojiet nākamo devu paredzētajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

## Iespējamās blakusparādības ir:

### **Ļoti bieži** (var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- garšas izmaiņas (piemēram, metāliska, rūgta vai sāļa garša)
- garšas sajūtas vājināšanās,
- garšas zudums.

### **Bieži** (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- slikta dūša (nelabums),
- savādāka garša, nekā iepriekš,
- klepus (pasliktināšanās, pastiprināšanās),
- sausa mute,
- augšējo elpceļu infekcija (elpceļu augšējās daļas, ieskaitot degunu un rīkli, infekcija),
- caureja,
- sāpes mutē vai rīklē,
- mazāks izsalkums, nekā parasti,
- reiboņa sajūta,
- sāpes vēdera augšdaļā (kuņģī),
- gremošanas traucējumi,
- neparasta sajūta mutē (piemēram, tirpšanas vai durstīšanas sajūta),
- sajūtu zudums mutē,
- palielināta siekalu sekrēcija,
- bezmiegs (miega traucējumi).

### **Retāk** (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- urīnpūšļa vai urīnceļu akmeņi, vai nierakmeņi.

## **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Lyfnua**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz blistera un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka iepakojums ir bojāts vai redzams, ka tas mēģināts atvērt.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Lyfnua satur**

Aktīvā viela ir gefapiksants. Katra apvalkotā tablete satur 45 mg gefapiksanta (citrāta formā). Pārējās sastāvdaļas ir silīcija dioksīds (koloidālais bezūdens) (E551), krospovidons (E1202), hipromeloze (E464), magnija stearāts (E470b), mannīts (E421), mikrokristāliskā celuloze (E460), nātrija stearilfumarāts. Tabletes ir pārklātas ar apvalku, kam ir šādas sastāvdaļas: hipromeloze (E464),

titāna dioksīds (E171), triacetīns (E1518) un sarkanais dzelzs oksīds (E172). Šīs tabletes ir pulētas ar karnauba vasku (E903).

### **Lyfnua ārējais izskats un iepakojums**

Lyfnua ir sārsa, apaļa un izliekta tablete, ar iespaidumu 777 vienā pusē un gluda otrā pusē.

Lyfnua ir pieejamas baltos PVH/PE/PVdH blisteros.

Lyfnua ir pieejams iepakojumos pa 28, 56 un 98 apvalkotajām tabletēm neperforētos blisteros (14 tabletes plāksnītē), vairāku kastīšu iepakojumos pa 196 (2 iepakojumi pa 98) apvalkotajām tabletēm neperforētos blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  
<http://www.ema.europa.eu>