

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lyfnua 45 mg tabletki powlekane

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletki powlekana zawiera gefapiksantu cytrynian w ilości odpowiadającej 45 mg gefapiksantu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletki powlekane (tabletki)

Różowa, 10 milimetrowa, okrągła i wypukła tabletki z wytłoczoną liczbą „777” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Lyfnua jest wskazany do stosowania u osób dorosłych w leczeniu przewlekłego kaszlu opornego na leczenie lub o niewyjaśnionym pochodzeniu.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

Zalecana dawka gefapiksantu to jedna tabletki 45 mg przyjmowana doustnie dwa razy na dobę podczas posiłku lub niezależnie od posiłku.

#### *Pominięcie dawki*

Pacjentów należy poinstruować, że w razie pominięcia dawki powinni opuścić pominiętą dawkę i powrócić do normalnego schematu dawkowania. Pacjenci nie powinni podwajać następnej dawki, ani przyjmować większej dawki niż przepisana.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowywania dawki (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Wiadomo, że gefapiksant jest w znacznym stopniu wydalany przez nerki. Ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku prawdopodobieństwo osłabienia czynności nerek jest większe, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych gefapiksantu może być zwiększone u tych pacjentów. Należy zachować ostrożność ustalając początkową częstość dawkowania.

### *Zaburzenia czynności nerek*

Dostosowanie dawki jest konieczne u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) niewymagających dializowania. Dawkę należy zmniejszyć do jednej tabletki 45 mg przyjmowanej raz na dobę.

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nie jest konieczne dostosowanie dawki. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek, którzy wymagają dializowania ilość dostępnych danych jest niewystarczająca do ustalenia zaleceń dotyczących dawkowania (patrz punkt 5.2).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Jednak ze względu na to, że metabolizm w wątrobie ma niewielki udział w procesie eliminacji gefapiksantu, nie zaleca się dostosowywania dawki (patrz punkt 5.2).

### *Dzieci i młodzież*

Stosowanie produktu leczniczego Lyfnua u dzieci i młodzieży (w wieku poniżej 18 lat) nie jest właściwe we wskazaniu przewlekły kaszel oporny na leczenie lub o niewyjaśnionym pochodzeniu.

### Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości i można je przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłku. Pacjentów należy poinstruować, aby nie przełamywali, nie kruszyli ani nie żuli tabletek.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Obturacyjny bezdech senny

U pacjentów z umiarkowanie ciężkim do ciężkiego obturacyjnym bezdechem sennym (ang. OSA, obstructive sleep apnoea, n=19), u których nie stosowano leczenia dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (ang. PAP, positive airway pressure), podawanie gefapiksantu w dawce 180 mg na dobę przed snem wiązało się z mniejszą średnią wartością SaO<sub>2</sub> i wydłużeniem średniego czasu z wartością SaO<sub>2</sub> < 90% we wszystkich fazach snu w porównaniu z placebo. Nie jest znane znaczenie kliniczne tych danych dla stosowania gefapiksantu w dawce 45 mg dwa razy na dobę u pacjentów z przewlekłym kaszlem opornym na leczenie (ang. RCC, refractory chronic cough) lub przewlekłym kaszlem o niewyjaśnionym pochodzeniu (ang. UCC, unexplained chronic cough) ze współistniejącym OSA. U pacjentów z OSA należy rozważyć zastosowanie właściwego leczenia OSA przed rozpoczęciem leczenia gefapiksantem.

### Nadwrażliwość

Gefapiksant zawiera grupę sulfonamidową, ale uważany jest za nie-aminoarylowy sulfonamid. Nie prowadzono badań dotyczących gefapiksantu u pacjentów z nadwrażliwością na sulfonamidy w wywiadzie, dlatego nie można wykluczyć nadwrażliwości krzyżowej z nadwrażliwością na sulfonamidy. Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania gefapiksantu u pacjentów z potwierdzoną nadwrażliwością na sulfonamidy.

### Ostre zakażenie dolnych dróg oddechowych

U pacjentów, u których rozwinie się ostre zakażenie dolnych dróg oddechowych, leczenie gefapiksantem należy ocenić i dostosować indywidualnie do pacjenta (patrz punkt 5.1).

## Działania niepożądane związane ze smakiem

W badaniach klinicznych bardzo często zgłaszano działania niepożądane związane ze smakiem. U większości pacjentów te działania niepożądane ustąpiły wkrótce po przerwaniu stosowania gefapiksantu (mediana czasu 5 dni). U kilku pacjentów te działania utrzymywały się przez ponad rok po przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.8).

## Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Na podstawie badań *in vitro* (patrz punkt 5.2) przeprowadzono odpowiednie badania dotyczące interakcji klinicznych i nie stwierdzono znaczących klinicznie interakcji.

## Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania gefapiksantu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Lyfnua w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

### Karmienie piersią

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie gefapiksantu do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Lyfnua biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

### Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu gefapiksantu na płodność u ludzi. Leczenie gefapiksantem nie wpływało na zdolność krycia ani na płodność u szczurów (patrz punkt 5.3).

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Gefapiksant nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W pojedynczych przypadkach po podaniu gefapiksantu mogą wystąpić zawroty głowy, które mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia smaku (41%), utrata zdolności odczuwania smaku (15%) i osłabienie zdolności odczuwania smaku (11%).

## Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania gefapiksantu oceniono w dwóch badaniach klinicznych fazy III (COUGH-1 i COUGH-2), w których wzięło udział łącznie 1369 pacjentów leczonych gefapiksantem (w dawce 15 mg lub 45 mg dwa razy na dobę) (patrz punkt 5.1). Czas trwania ekspozycji na gefapiksant wynosił 52 tygodnie.

Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych z zastosowaniem gefapiksantu wymieniono w tabeli poniżej zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz według częstości występowania. Częstości występowania określono jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) i bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 1: Działania niepożądane**

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Często	Zakażenie górnych dróg oddechowych
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Często	Zmniejszenie łaknienia
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często	Zaburzenia smaku*, Utrata zdolności odczuwania smaku, Osłabienie zdolności odczuwania smaku
Często	Zaburzenia odczuwania smaku, Zawroty głowy
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Często	Kaszel**, Ból gardła i jamy ustnej
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Często	Nudności, Biegunka, Suchość w jamie ustnej, Nadmierne wydzielanie śliny, Ból w nadbrzuszu, Niestrawność, Niedoczulica jamy ustnej, Parestezje w jamie ustnej
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Często	Bezsenna
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Niezbyt często	Kamica moczowa, Kamica nerkowa, Kamica pęcherza moczowego

\*Zaburzenia smaku zgłaszano często jako gorzki smak, metaliczny smak lub słony smak.

\*\*Kaszel, w tym zgłoszenia o „pogorszeniu”, „nasileniu”, „zaostrzeniu” lub „zwiększeniu” kaszlu.

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Działania niepożądane związane ze smakiem*

U większości pacjentów z działaniami niepożądanymi związanymi ze smakiem (zaburzenia smaku, utrata zdolności odczuwania smaku, osłabienie zdolności odczuwania smaku i zaburzenia odczuwania smaku) działania niepożądane wystąpiły w ciągu 9 dni od rozpoczęcia stosowania gefapiksantu; w większości przypadków ich nasilenie było łagodne (65%) do umiarkowanego (32%).

U 96% pacjentów działania niepożądane związane ze smakiem ustąpiły, przy czym 25% pacjentów zgłosiło ich ustąpienie w dniu przyjęcia ostatniej dawki gefapiksantu lub wcześniej.

U 1,6% (7/447) pacjentów w grupie otrzymującej gefapiksant oraz u 12,8% (6/47) pacjentów w grupie otrzymującej placebo działania niepożądane związane ze smakiem utrzymywały się przez ponad rok

po przerwaniu leczenia. Działania niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 22% pacjentów otrzymujących gefapiksant. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były: zaburzenia smaku (9%) i utrata zdolności odczuwania smaku (4%).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

W badaniu klinicznym prowadzonym z udziałem 8 zdrowych pacjentów, którym podawano gefapiksant w dawce 1800 mg dwa razy na dobę (40 razy większej niż dawka zalecana u ludzi) przez okres do 14 dni, u uczestników wykryto w moczu kryształy składające się z gefapiksantu. Nie zaobserwowano cech uszkodzenia nerek ani układu moczowego.

W przypadkach przedawkowania zgłoszonych podczas badań fazy III nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych.

W razie przedawkowania należy monitorować pacjenta, czy nie występują u niego działania niepożądane i wdrożyć odpowiednie leczenie wspomagające. Gefapiksant jest częściowo usuwany podczas hemodializy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki hamujące kaszel, kod ATC: R05DB29

#### Mechanizm działania

Gefapiksant jest selektywnym antagonistą receptora P2X3. Gefapiksant wykazuje również aktywność wobec podtypu receptora P2X2/3. Receptory P2X3 są kanałami jonowymi bramkowanymi ATP występującymi na włóknach czuciowych C nerwu błędnego w drogach oddechowych. Włókna C są aktywowane w odpowiedzi na stan zapalny lub działanie chemicznych substancji drażniących. W warunkach stanu zapalnego ATP jest uwalniany z komórek błony śluzowej dróg oddechowych. Wiązanie pozakomórkowego ATP z receptorami P2X3 jest odczuwane przez włókna C jako sygnał uszkodzenia. Aktywacja włókien C, odbierana przez pacjenta jako pilna potrzeba kaszlu, wywołuje odruch kaszlowy. Zablokowanie sygnalizacji ATP przy udziale receptorów P2X3 zmniejsza nadmierną aktywację nerwu czuciowego oraz nadmierny kaszel indukowane przez pozakomórkowy ATP.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu leczniczego Lyfnua w leczeniu przewlekłego kaszlu opornego na leczenie lub o niewyjaśnionym pochodzeniu badano w dwóch trwających 52 tygodnie, wielośrodkowych, randomizowanych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo, które prowadzono metodą podwójnie ślepej próby z udziałem osób dorosłych z przewlekłym kaszlem opornym na leczenie lub o niewyjaśnionym pochodzeniu. Przewlekły kaszel oporny na leczenie (ang. RCC) zdefiniowano jako kaszel związany z chorobą współistniejącą (np. astmą, chorobą refluksową przełyku lub zespołem kaszlu z górnych dróg oddechowych), który utrzymuje się pomimo odpowiedniego leczenia współistniejącego stanu chorobowego. Przewlekły kaszel o niewyjaśnionym pochodzeniu (ang. UCC)

zdefiniowano jako kaszel, który nie był związany z chorobą współistniejącą pomimo dokładnej oceny klinicznej.

Pierwszorzędownym celem obydwu badań fazy III była ocena skuteczności produktu leczniczego Lyfnua pod względem zmniejszania częstości kaszlu w okresie 24 godzin w stosunku do placebo. Celami drugorzędowymi były: zmniejszenie częstości kaszlu w okresie czuwania oraz jakość życia związana z kaszlem. W obydwu badaniach pacjentów przydzielano w sposób losowy do grup otrzymujących produkt leczniczy Lyfnua w dawce 45 mg dwa razy na dobę, w dawce 15 mg dwa razy na dobę lub placebo. Głównym okresem oceny skuteczności w badaniu COUGH-1 (NCT03449134) był okres 12 tygodni z następującym po nim okresem kontynuacji leczenia w warunkach zaślepienia trwającym 40 tygodni. Głównym okresem oceny skuteczności w badaniu COUGH-2 (NCT03449147) był okres 24 tygodni z następującym po nim okresem kontynuacji leczenia w warunkach zaślepienia trwającym 28 tygodni.

Do badań COUGH-1 i COUGH-2 włączono pacjentów, którzy aktualnie nie palili tytoniu i nie stosowali inhibitorów konwertazy angiotensyny (ang. ACE, angiotensin converting enzyme), u których rozpoznano RCC lub UCC i u których przewlekły kaszel występował dłużej niż przez 1 rok. Większość pacjentów stanowiły kobiety (75%), osoby rasy białej (80%) i osoby z Europy (53%) w wieku wynoszącym średnio 58 lat (zakres od 19 do 89), a 7% pacjentów było w wieku ponad 75 lat. RCC rozpoznano łącznie u 61,5% pacjentów, UCC u 38,5% pacjentów, a średni czas trwania przewlekłego kaszlu wynosił 11 lat.

#### *Częstość kaszlu*

W badaniach COUGH-1 i COUGH-2 u pacjentów leczonych produktem leczniczym Lyfnua podawanym w dawce 45 mg dwa razy na dobę wykazano istotne zmniejszenie częstości kaszlu w okresie 24 godzin w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (Tabela 2). Przed upływem 4. tygodnia zaobserwowano zmniejszenie częstości kaszlu w okresie 24 godzin, które utrzymywało się przez cały pierwszorzędowny okres oceny skuteczności (12 tygodni w badaniu COUGH-1 oraz 24 tygodnie w badaniu COUGH-2; Rycina 1).

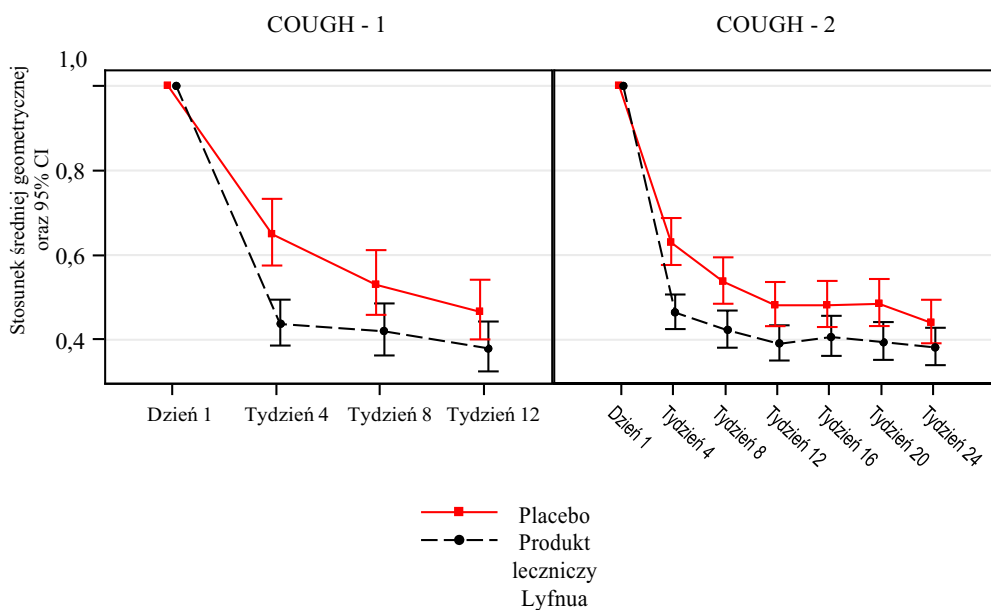
W żadnym z tych badań nie wykazano istotnego zmniejszenia częstości kaszlu w okresie 24 godzin w grupie otrzymującej gefapiksant w dawce 15 mg dwa razy na dobę.

**Tabela 2: Wyniki oceny produktu leczniczego Lyfnua podawanego w dawce 45 mg dwa razy na dobę dotyczące częstości kaszlu w okresie 24 godzin (COUGH-1 i COUGH-2)**

	COUGH-1		COUGH-2	
	Produkt leczniczy Lyfnua	Placebo	Produkt leczniczy Lyfnua	Placebo
N	243	243	439	435
<b>Pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności</b>				
<b>Częstość kaszlu w okresie 24 godzin (liczba epizodów kaszlu na godzinę)</b>				
Punkt początkowy (średnia geometryczna)	18,24	22,83	18,55	19,48
Tydzień 12. (COUGH-1) lub Tydzień 24. (COUGH-2) (średnia geometryczna)	7,05	10,33	6,83	8,34
Tydzień 12. (COUGH-1) lub Tydzień 24. (COUGH-2) (%-zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej)	-61,35	-54,77	-63,17	-57,19
Zmniejszenie w stosunku do placebo (%-zmniejszenie i 95% CI) <sup>†</sup>	-18,52 (-32,76; -1,28)		-13,29 (-24,74; -0,10)	
Wartość p	0,036		0,048	
<p>N = liczba uczestników włączonych do analizy. CI (ang. Confidence Interval) = przedział ufności.</p> <p><sup>†</sup> Brakujące wartości początkowe zostały przypisane na podstawie płci oraz regionu, a następnie dokonano wielokrotnej imputacji brakujących danych (m = 50 przypisanych zestawów danych) dla wszystkich wizyt kontrolnych przy użyciu leczenia, płci, regionu i innych wizyt kontrolnych jako współzmiennych. Po imputacji przeprowadzono model analizy kowariancji (ang. ANCOVA) w interesującym punkcie czasowym, dostosowując go do współzmiennych leczenia, wartości początkowej, płci oraz regionu.</p>				



**Rycina 1: Analiza zmian częstości kaszlu w okresie 24 godzin zachodzących wraz z upływem czasu w przypadku stosowania produktu leczniczego Lyfnua w dawce 45 mg dwa razy na dobę (COUGH-1 i COUGH-2)**



*Jakość życia związana z kaszlem*

Plan badania COUGH-2 sporządzono specjalnie, aby ocenić wpływ produktu leczniczego Lyfnua na jakość życia związaną z kaszlem w porównaniu z placebo na podstawie kwestionariusza kaszlu z Leicester (ang. LCQ, Leicester Cough Questionnaire) (wyniki możliwe w zakresach od 3 do 21, przy czym wyższe wyniki wskazują na lepszą jakość życia). Zwiększenie łącznego wyniku w skali LCQ o  $\geq 1,3$  punktu w porównaniu z wynikiem początkowym zdefiniowano jako znaczący klinicznie. W badaniu COUGH-2 szansa uzyskania znaczącej klinicznie poprawy jakości życia swoistej dla kaszlu była istotnie większa w grupie leczonej produktem leczniczym Lyfnua w dawce 45 mg niż w grupie otrzymującej placebo według oceny w tygodniu 24. (patrz Tabela 3).

**Tabela 3: Jakość życia swoista dla kaszlu podczas stosowania produktu leczniczego Lyfnua w dawce 45 mg dwa razy na dobę (COUGH-2): odsetek pacjentów, u których w 24. Tygodniu stwierdzono zwiększenie łącznego wyniku w skali LCQ o  $\geq 1,3$  punktu w porównaniu z wynikiem początkowym**

	Produkt leczniczy Lyfnua	Placebo
N	439	435
Osoby odpowiadające na leczenie* (%)	75,7	68,1
Szacowany iloraz szans w porównaniu z placebo (95% CI) <sup>†</sup>	1,46 (1,07; 1,99)	
Szacowana różnica <sup>†</sup> w porównaniu z placebo (95% CI) <sup>††</sup>	7,63 (1,34; 13,76)	
Wartość p <sup>†</sup>	0,016	
<p>N = Liczba pacjentów z dostępnymi danymi w tygodniu 24.                      * Odsetek osób odpowiadających na leczenie w tygodniu 24. Liczbę osób odpowiadających na leczenie obliczono przez uśrednienie z wielu imputacji; było odpowiednio około 332 i 296 osób odpowiadających na leczenie w grupie otrzymującej produkt leczniczy Lyfnua i w grupie otrzymującej placebo.                      CI = przedział ufności. LCQ (ang. Leicester Cough Questionnaire) = kwestionariusz kaszlu z Leicester.                      † Brakujące wartości początkowe zostały przypisane na podstawie płci oraz regionu, a następnie dokonano wielokrotnej imputacji brakujących danych (m = 50 przypisanych zestawów danych) dla wszystkich wizyt kontrolnych przy użyciu leczenia, płci, regionu i innych wizyt kontrolnych jako współzmiennych. Po imputacji przeprowadzono regresję logistyczną na dychotomizowanych wynikach w interesującym punkcie czasowym, dostosowując je do współzmiennych leczenia, początkowego całkowitego (ciągłego) wyniku LCQ, płci i regionu.                      ††W oparciu o metodę bootstrap.</p>		

## Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Lyfnua (gefapiksant) we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu przewlekłego kaszlu opornego na leczenie lub o niewyjaśnionym pochodzeniu (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Przeprowadzono badania farmakokinetyki gefapiksantu u zdrowych osób dorosłych oraz u dorosłych z RCC lub UCC i w obydwu tych populacjach uzyskano podobne wyniki. Średnia wartość AUC i stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ) w osoczu w stanie stacjonarnym wyniosły odpowiednio 4144 ng·h/ml oraz 531 ng/ml w przypadku leczenia gefapiksantem w dawce 45 mg dwa razy na dobę. Stan stacjonarny jest osiągnięty w ciągu 2 dni, przy współczynniku kumulacji wynoszącym od 1,4 do 1,5.

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym gefapiksantu, czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia w osoczu ( $T_{max}$ ) wynosił od 1 godziny do 4 godzin. Zwiększenie ekspozycji po podaniu w dawkach wielokrotnych wynoszących maksymalnie 300 mg dwa razy na dobę jest proporcjonalne do dawki. Frakcja wchłonięta gefapiksantu wynosi co najmniej 78%.

### *Wpływ pokarmu*

W porównaniu z przyjmowaniem produktu leczniczego na czczo, podanie doustne pojedynczej dawki gefapiksantu wynoszącej 50 mg ze standardowym posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu i wysokiej wartości kalorycznej nie wpłynęło na wartość AUC ani  $C_{max}$  gefapiksantu.

## Dystrybucja

Na podstawie analiz farmakokinetyki populacyjnej szacuje się, że po podaniu doustnym dawki 45 mg średnia pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wyniesie 138 l.

W warunkach *in vitro* gefapiksant w niewielkim stopniu wiąże się z białkami osocza (55%), a stosunek jego stężenia we krwi do stężenia w osoczu wynosi 1,1. Na podstawie badań przedklinicznych gefapiksant w niewielkim stopniu przenika do ośrodkowego układu nerwowego.

## Metabolizm

Metabolizm wątrobowy stanowi drugorzędną drogę eliminacji gefapiksantu i zachodzi w drodze utleniania oraz glukuronidacji. Po podaniu doustnym gefapiksantu znakowanego izotopem [<sup>14</sup>C], 14% podanej dawki jest wydalane w postaci metabolitów w moczu i kale. Gefapiksant w postaci niezmiennionej jest głównym składnikiem związanym z produktem leczniczym w osoczu (87%), a każdy metabolit krążący we krwi stanowi mniej niż 10% całkowitej wykrytej radioaktywności.

## Eliminacja

Główną drogą eliminacji gefapiksantu jest wydalanie przez nerki, które zachodzi zarówno w mechanizmie biernej filtracji, jak i aktywnego transportu. Gefapiksant jest wydalanany w moczu jako związek macierzysty (~64%) lub w postaci metabolitów (~12%), a pozostała część jest wydalana w kale, jako związek macierzysty (~20%) lub metabolity (~2%). Szacuje się, że aktywne wydzielanie nerkowe odpowiada za ≤ 50% całkowitej eliminacji. Gefapiksant jest substratem transporterów MATE1, MATE2K, P-gp i BCRP *in vitro*. Okres półtrwania gefapiksantu w końcowej fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) wynosi 6 – 10 godzin.

## Szczególne grupy pacjentów

### *Zaburzenia czynności nerek*

Główną drogą eliminacji gefapiksantu jest wydalanie przez nerki. Łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) nie wpływają w sposób znaczący klinicznie na stopień ekspozycji na gefapiksant.

W analizie farmakokinetyki populacyjnej obejmującej pacjentów z przewlekłym kaszlem opornym na leczenie lub o niewyjaśnionym pochodzeniu, przewidywano zwiększenie średnich wartości AUC i C<sub>max</sub> gefapiksantu odpowiednio o 89% i 54% u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Zaleca się dostosowanie dawki w celu utrzymania ekspozycji ogólnoustrojowej podobnej, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Metabolizm w wątrobie stanowi drugorzędną drogę eliminacji. Większość dawki podanej doustnie odzyskiwano w postaci niezmiennionego związku macierzystego w moczu (64%) lub w kale (20%). Nie przeprowadzono specjalnego badania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ znaczący klinicznie wpływ zaburzeń czynności wątroby na ekspozycję jest mało prawdopodobny (patrz punkt 4.2).

### *Wpływ wieku, masy ciała, płci, przynależności do grupy etnicznej i rasy*

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że wiek, masa ciała, płeć, przynależność do grupy etnicznej ani rasa nie mają znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę gefapiksantu.

## Interakcje z innymi produktami leczniczymi

### *Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę gefapiksantu*

Metabolizm wątrobowy stanowi drugorzędną drogę eliminacji gefapiksantu i możliwość znaczących klinicznie interakcji gefapiksantu z podawanymi jednocześnie inhibitorami lub induktorami cytochromu P450 (CYP) lub enzymów glukuronylotransferazy kwasu urydino-5'-difosfoglukuronowego (UGT) jest niewielka.

Jednoczesne stosowanie inhibitora pompy protonowej, omeprazolu, nie miało znaczącego klinicznie wpływu na farmakokinetykę gefapiksantu.

Na podstawie badań *in vitro* ustalono, że gefapiksant jest substratem transporterów typu pompy wypływu wielu leków i toksyn 1 (ang. MATE1, multidrug and toxin extrusion 1), MATE2K, glikoproteiny P (P-gp) oraz białka oporności w raku piersi (ang. BCRP, breast cancer resistance protein). W badaniu klinicznym fazy I, podanie pojedynczej dawki inhibitora MATE1/MATE2K, pirymetaminy, spowodowało zwiększenie wartości AUC gefapiksantu o 24%, co nie jest wartością znaczącą klinicznie i nie wpłynęło na  $C_{max}$  gefapiksantu.

### *Wpływ gefapiksantu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych*

Na podstawie badań *in vitro* stwierdzono, że możliwość zahamowania lub indukcji CYP przez gefapiksant jest niewielka i dlatego wpływ gefapiksantu na metabolizm innych leków zależny od enzymów CYP jest mało prawdopodobny.

Gefapiksant jest inhibitorem MATE1, MATE2K i polipeptydu transportującego aniony organiczne 1B1 (ang. OATP1B1, organic anion-transporting polypeptide 1B1) i OATP1B3 *in vitro*. Jednak ryzyko wystąpienia znaczących klinicznie interakcji z innymi produktami leczniczymi w wyniku zahamowania tych transporterów jest niewielkie w przypadku gefapiksantu podawanego w dawce 45 mg dwa razy na dobę. Nie określono znaczenia klinicznego hamowania *in vitro* transportera kationów organicznych 1 (ang. OCT1, organic cation transporter 1) przez gefapiksant. W badaniu klinicznym fazy I podawanie gefapiksantu w dawkach wielokrotnych wynoszących 45 mg nie wpłynęło na ekspozycję na substrat OATP1B - pitawastatynę.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### Toksyczność po podaniu wielokrotnym

U zwierząt laboratoryjnych, którym podawano gefapiksant, wystąpiła krystaluria, a większość kryształów obecnych w moczu zbudowanych było z gefapiksantu.

W trwającym sześć miesięcy badaniu toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów zaobserwowano mikroskopowe zmiany w nerkach (rozszerzenie kanalików nerkowych w wyniku obecności materiału krystalicznego, zwyrodnienie komórek nabłonka wyściełającego kanaliki oraz odczyn zapalny w śródmiąższu nerki), moczowodach (poszerzenie i zapalenie) oraz pęcherzu moczowym (rozrost komórek przejściowych), gdy narażenie 9-krotnie przekraczało narażenie u ludzi przy maksymalnej dawce zalecanej dla ludzi (ang. MRHD, maximum recommended human dose).

W trwającym dziewięć miesięcy badaniu toksyczności po podaniu doustnym w dawkach wielokrotnych u psów zaobserwowano obecność kryształów w moczu oraz mikroskopowe zmiany w postaci ogniskowego, minimalnego zwyrodnienia kanalików dotyczące niektórych kanalików kory nerkowej u jednego osobnika płci męskiej, gdy narażenie było 35-krotnie większe niż narażenie występujące u ludzi przy MRHD.

### Rakotwórczość

W badaniach rakotwórczości u szczurów (trwających 2 lata) i transgenicznych myszy rasH2 (trwających 6 miesięcy) z zastosowaniem gefapiksantu nie wykazano działania rakotwórczego (brak nowotworów związanych z leczeniem), gdy ekspozycja była maksymalnie 9-krotnie (u szczurów) i 4-krotnie (u myszy) większa niż ekspozycja przy MRHD.

## Działanie mutagenne

Gefapiksant nie wykazywał działania genotoksycznego w szeregu testów *in vitro* i *in vivo*, takich jak bakteryjny test mutagenności, test aberracji chromosomowych w ludzkich limfocytach krwi obwodowej i test mikrojądrowy *in vivo* u szczurów.

## Toksyczny wpływ na rozrodczość

W badaniach wpływu na rozrodczość u zwierząt po podaniu doustnym gefapiksantu ciężarnym samicom szczurów i królików podczas okresu organogenezy nie wykazano działania teratogennego, ani śmiertelności zarodków i płodów, gdy ekspozycja (AUC) była 6-krotnie (u szczurów) i 34-krotnie (u królików) większa niż ekspozycja przy MRHD. Zaobserwowano niewielkie zmniejszenie masy ciała płodów u szczurów, które było związane z toksycznym wpływem na matkę, gdy ekspozycja była około 11-krotnie większa niż ekspozycja przy MRHD.

W badaniach przeprowadzonych na ciężarnych samicach szczurów i królików wykazano, że gefapiksant przenika przez łożysko do organizmu płodu, przy czym stężenie leku w osoczu płodów wynosiło maksymalnie 21% (u szczurów) i 25% (u królików) stężenia odnotowanego u matek w 20. dniu ciąży.

W badaniu dotyczącym laktacji, gefapiksant podawany doustnie (ekspozycja do 9 razy większa niż ekspozycja przy MRHD) przenikał do mleka samic szczurów w 10. dniu laktacji, przy czym stężenie w mleku 4-krotnie przekraczało stężenie w osoczu matki obserwowane 1 godzinę po podaniu dawki w 10. dniu laktacji.

Nie wykazano wpływu na płodność, zdolność krycia ani wczesną fazę rozwoju zarodkowego u szczurów w przypadku podawania gefapiksantu osobnikom płci żeńskiej i męskiej, gdy ekspozycja była do 9 razy większa niż ekspozycja przy MRHD.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Krzemionka, koloidalna bezwodna (E551)  
Krospowidon (E1202)  
Hypromeloza (E464)  
Magnezu stearynian (E470b)  
Mannitol (E421)  
Celuloza mikrokrystaliczna (E460)  
Sodu stearylofumarany

#### Otoczka tabletki

Hypromeloza (E464)  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Triacetyna (E1518)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)  
Wosk Carnauba (E903)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Nieprzezroczyste, białe blistry PVC/PE/PVdC pokryte folią aluminiową, przez którą można wypychać tabletki.

Opakowania zawierające 28, 56 i 98 tabletek powlekanych w nieperforowanych blistrach (14 tabletek w blistrze) i opakowania zbiorcze zawierające 196 (2 opakowania po 98) tabletek powlekanych w nieperforowanych blistrach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: {DD miesiąc RRRR}

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

{MM/RRRR}

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.



### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lyfnua 45 mg tabletki powlekane  
gefapiksant

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 45 mg gefapiksantu (w postaci cytrynianu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

28 tabletek powlekanych  
56 tabletek powlekanych  
98 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/21/1613/001 (28 tabletek powlekanych)  
EU/1/21/1613/002 (56 tabletek powlekanych)  
EU/1/21/1613/003 (98 tabletek powlekanych)

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Lyfnua 45 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKTUROWE DLA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (Z BLUE BOX)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lyfnua 45 mg tabletki powlekane  
gefapiksant

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 45 mg gefapiksantu (w postaci cytrynianu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Opakowanie zbiorcze: 196 (2 opakowania po 98) tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/21/1613/004

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Lyfnua 45 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**  
**PUDEŁKO TEKTUROWE POŚREDNIE OPAKOWANIA ZBIORCZEGO (BEZ BLUE BOX)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lyfnua 45 mg tabletki powlekane  
gefapiksant

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda tabletki powlekana zawiera 45 mg gefapiksantu (w postaci cytrynianu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

98 tabletek powlekanych. Element opakowania zbiorczego, nie może być sprzedawany oddzielnie.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO  
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI  
WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/21/1613/004

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Lyfnua 45 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D****18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lyfnua 45 mg tabletki  
gefapiksant

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

MSD

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Lyfnua 45 mg tabletki powlekane gefapiksant

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

#### **Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Lyfnua i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Lyfnua
3. Jak przyjmować lek Lyfnua
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Lyfnua
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Lyfnua i w jakim celu się go stosuje**

Lek Lyfnua zawiera substancję czynną gefapiksant.

Lyfnua to lek stosowany u osób dorosłych w przypadku przewlekłego kaszlu (kaszlu, który trwa dłużej niż 8 tygodni) i:

- kaszel nie ustępuje nawet po zastosowaniu innych leków lub
- przyczyna kaszlu jest nieznana.

Substancja czynna leku Lyfnua, gefapiksant, hamuje działanie nerwów wyzwalających nieprawidłowy kaszel.

#### **2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Lyfnua**

##### **Kiedy nie przyjmować leku Lyfnua**

- jeśli pacjent ma **uczulenie** na gefapiksant lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

##### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem i podczas przyjmowania leku Lyfnua należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- pacjent jest **uczulony** na leki zawierające sulfonamidy
- u pacjenta występuje **bezdech senny** – stan, w którym w czasie snu dochodzi do zatrzymania i wznowienia oddychania

- u pacjenta rozwinię się **ostre zakażenie płuc / dolnych dróg oddechowych (np. zapalenie płuc lub zapalenie oskrzeli)**
- u pacjenta pojawi się **zmiana odczuwania smaku, utrata smaku** lub **osłabienie zdolności odczuwania smaku**, które będzie się utrzymywać nawet po przerwaniu przyjmowania leku Lyfnua

### **Dzieci i młodzież**

Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie przeprowadzono badań w tej grupie wiekowej.

### **Lek Lyfnua a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Nie wiadomo, czy lek Lyfnua może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Dlatego też, lepiej jest unikać stosowania leku Lyfnua u kobiet w ciąży.

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Badania na zwierzętach wykazały, że lek Lyfnua może przenikać do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka. Pacjentka powinna razem z lekarzem podjąć decyzję, czy będzie przyjmować lek Lyfnua, czy będzie karmić piersią.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Po przyjęciu leku Lyfnua mogą wystąpić zawroty głowy. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów, posługiwać się narzędziami ani obsługiwać maszyn, dopóki zawroty głowy nie ustąpią.

### **Lek Lyfnua zawiera sól**

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

## **3. Jak przyjmować lek Lyfnua**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Jaką dawkę leku należy przyjmować**

Zalecana dawka leku Lyfnua to:

- jedna tabletkę 45 mg dwa razy na dobę.

### **Dorośli z chorobami nerek**

Lekarz może zmienić dawkę i częstość przyjmowania leku Lyfnua, jeśli:

- u pacjenta występuje ciężka niewydolność nerek i nie jest dializowany.

### **Jak przyjmować lek**

Tabletkę należy połykać w całości. Nie należy przełamywać, rozkruszać ani żuć tabletki.

Tabletkę można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłku.

### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Lyfnua**

W przypadku przyjęcia zbyt dużej dawki leku Lyfnua, należy natychmiast zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **Pominięcie przyjęcia leku Lyfnua**

W przypadku pominięcia dawki, należy ją opuścić i przyjąć następną dawkę w wyznaczonym czasie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Możliwe działania niepożądane to:**

**Bardzo często** (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób)

- zmiana odczuwanego smaku (np. metaliczny, gorzki lub słony smak)
- osłabienie zdolności odczuwania smaku
- utrata smaku

**Często** (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób)

- nudności
- odczuwanie smaku inaczej niż wcześniej
- kaszel (pogorszenie, nasilenie)
- suchość w jamie ustnej
- zakażenie górnych dróg oddechowych (zakażenie górnego odcinka dróg oddechowych, w tym nosa i gardła)
- biegunka
- ból jamy ustnej lub gardła
- słabsze niż zazwyczaj uczucie głodu
- zawroty głowy
- ból w górnej części brzucha
- niestrawność
- nietypowe uczucie w jamie ustnej (np. uczucie mrowienia lub klucia)
- utrata czucia w jamie ustnej
- zwiększone wydzielanie śliny
- bezsenność (trudność w zasypianiu)

**Niezbyt często** (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 osób)

- kamienie w pęcherzu moczowym, drogach moczowych lub nerkach

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać lek Lyfnua**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze i pudełku tekturowym po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że opakowanie jest uszkodzone lub nosi ślady świadczące o próbach jego otwarcia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Lyfnua**

Substancją czynną leku jest gefapiksant. Każda tabletką powlekana zawiera 45 mg gefapiksantu (w postaci cytrynianu).

Pozostałe składniki to: krzemionka (koloidalna bezwodna) (E551), krospowidon (E1202), hypromeloza (E464), magnezu stearynian (E470b), mannitol (E421), celuloza mikrokrystaliczna (E460), sodu stearylofumarat. Tabletki są powlekane otoczką zawierającą następujące składniki: hypromelozę (E464), tytanu dwutlenek (E171), triacetynę (E1518) oraz żelaza tlenek czerwony (E172). Tabletki pokryte są woskiem Carnauba (E903).

### **Jak wygląda lek Lyfnua i co zawiera opakowanie**

Lek Lyfnua to różowa, okrągła i wypukła tabletką z wytłoczoną liczbą „777” po jednej stronie i gładka po drugiej stronie.

Lek Lyfnua jest dostępny w białych blistrach z PVC/PE/PVdC.

Lek Lyfnua jest dostępny w opakowaniach zawierających 28, 56 i 98 tabletek powlekanych w nieperforowanych blistrach (14 tabletek w blistrze), opakowaniach zbiorczych zawierających 196 (2 opakowania po 98) tabletek powlekanych w nieperforowanych blistrach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**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

**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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>