

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Lyfnua 45 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje gefapiksantijev citrat, kolikor ga ustreza 45 mg gefapiksanta.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

rožnata, 10-mm okrogla, konveksna tableta z vtisnjeno oznako "777" na eni strani in brez oznak na drugi strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lyfnua je indicirano za zdravljenje neodzivnega ali nepojasnenega kroničnega kašlja pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek gefapiksanta je ena 45-mg tableta peroralno dvakrat na dan s hrano ali brez nje.

Izpuščeni odmerek

Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru, da izpustijo odmerek, izpuščeni odmerek preskočijo in nadaljujejo jemanje po običajnem urniku. Naslednjega odmerka ne smejo podvojiti, prav tako ne smejo vzeti odmerka, večjega od predpisanega.

Posebne populacije

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Pri starejših bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Gefapiksant se v veliki meri izloča skozi ledvice. Ker imajo starejši bolniki večjo verjetnost za zmanjšano delovanje ledvic, je lahko tveganje za pojav neželenih učinkov gefapiksanta pri njih večje. Previdnost je potrebna pri začetni pogostnosti odmerjanja.

Okvara ledvic

Odmerek je treba prilagoditi pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²), ki ne potrebujejo dialize. Odmerek je treba zmanjšati na eno 45-mg tableto na dan.

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ($eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic, ki potrebujejo dializo, ni dovolj podatkov, da bi bilo

mogoče oblikovati priporočila za odmerjanje (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Bolniki z okvaro jeter niso bili vključeni v raziskave. Jetrna presnova je manj pomembna pot odstranjevanja gefapiksanta, zato prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Lyfnua ni ustrezno za uporabo pri pediatrični populaciji (mlajši od 18 let) za indikacijo neodziven ali nepojasnen kronični kašelj.

Način uporabe

peroralna uporaba

Tablete je treba pogoltniti cele, vzamejo pa se lahko s hrano ali brez nje. Bolnikom je treba naročiti, naj tablet ne lomijo, ne drobijo in ne žvečijo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Obstruktivna apneja med spanjem

Pri bolnikih z zmerno do hudo obstruktivno apnejo med spanjem (OSA – obstructive sleep apnea, $n = 19$), pri katerih niso uporabljali pozitivnega tlaka v dihalih (PAP – positive airway pressure) in so jemali 180 mg gefapiksanta na dan pred spanjem, so v primerjavi s placebom opazili nižjo povprečno SaO_2 in večji povprečni delež časa s $\text{SaO}_2 < 90\%$ v vseh fazah spanja. Klinični pomen teh ugotovitev za uporabo 45 mg gefapiksanta dvakrat na dan pri bolnikih z neodzivnim ali nepojasnenim kroničnim kašljem in sočasno obstruktivno apnejo med spanjem ni znan. Pri bolnikih z obstruktivno apnejo je treba pred začetkom zdravljenja z gefapiksantom razmisliti o ustreznem zdravljenju sočasne obstruktivne apneje.

Preobčutljivost

Gefapiksant vsebuje sulfonamidno skupino vendar spada med nesulfonilarilamine. Gefapiksant pri bolnikih s preobčutljivostjo na sulfonamide v anamnezi ni bil raziskan, zato navzkrižne preobčutljivosti s preobčutljivostjo na sulfonamide ne moremo izključiti. Pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na sulfonamide je treba gefapiksant uporabljati previdno.

Akutna okužba spodnjih dihal

Pri bolnikih, pri katerih se je razvila akutna okužba spodnjih dihal, je treba zdravljenje z gefapiksantom oceniti in prilagoditi za vsakega bolnika posebej (glejte poglavje 5.1).

Z okusom povezani neželeni učinki

V kliničnih študijah so zelo pogosto poročali o neželenih učinkih, povezanih z okusom. Pri večini bolnikov so ti neželeni učinki izzveneli kmalu po prenehanju zdravljenja z gefapiksantom (mediani čas 5 dni). Pri nekaj bolnikih so ti učinki vztrajali več kot leto dni po prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.8).

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Na podlagi študij *in vitro* (glejte poglavje 5.2) so izvedli ustrezne klinične študije medsebojnega delovanja, vendar klinično pomembnih medsebojnih delovanj niso ugotovili.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi gefapiksanta pri nosečnicah ni podatkov. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije, uporabi zdravila Lyfnua bolje izogibati.

Dojenje

Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje gefapiksanta v mleko (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Lyfnua, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o vplivu gefapiksanta na plodnost pri človeku ni. Pri podganah zdravljenje z gefapiksantom ni vplivalo na parjenje ali plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Gefapiksant nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. V posameznih primerih se lahko po uporabi gefapiksanta pojavi omotica, ki lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki, o katerih so poročali najpogosteje, so bili disgevizija (41 %), agevizija (15 %) in hipogevizija (11 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Varnost gefapiksanta so ocenili v dveh kliničnih študijah III. faze (COUGH-1 in COUGH-2), v katerih je bilo vključenih skupaj 1369 bolnikov, ki so bili zdravljeni z gefapiksantom (15 mg gefapiksanta oziroma 45 mg gefapiksanta dvakrat na dan) (glejte poglavje 5.1). Izpostavljenost gefapiksantu je trajala 52 tednov.

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah pri uporabi gefapiksanta, so navedeni v spodnji preglednici po MedDRA organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\ 000$).

Preglednica 1: Neželeni učinki

Organski sistem	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	
Pogosti	okužba zgornjih dihal
Presnovne in prehranske motnje	
Pogosti	zmanjšán apetit
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	dizgevzija* agevzija hipogevzija
Pogosti	motnja okušanja omotica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Pogosti	kašelj** orofaringealna bolečina
Bolezni prebavil	
Pogosti	navzea driska suha usta prekomerno izločanje slin bolečine v zgornjem delu trebuha dispepsija hipestezija v ustih parestezije v ustih
Psihiatrične motnje	
Pogosti	nespečnost
Bolezni sečil	
Občasni	kamni v urinu nefrolitiazá kamni v mehurju

*O disgevziji so pogosto poročali kot o grenkem, kovinskem ali slanem okusu.

**Kašelj vsebuje poročila o poslabšanju kašlja, močnejšem kašlju in pogostejšem kašlju.

Opis izbranih neželenih učinkov

Z okusom povezani neželeni učinki

Pri večini bolnikov, pri katerih so se pojavili z okusom povezani neželeni učinki (disgevzija, agevzija, hipogevzija in motnje okušanja), so se ti učinki pojavili v 9 dneh po začetku uporabe gefapiksanta, večinoma so bili blagi (65 %) do zmerni (32 %). Z okusom povezani neželeni učinki so izzveneli pri 96 % bolnikov, 25 % bolnikov je navedlo, da so izzveneli že pred oziroma ob zadnjem odmerku gefapiksanta. Z okusom povezani neželeni učinki so vztrajali več kot 1 leto po prenehanju zdravljenja v skupini z gefapiksantom pri 1,6 % (7/447) bolnikov in v skupini s placebom pri 12,8 % (6/47) bolnikov. Neželeni učinki, zaradi katerih so bolniki prenehali z zdravljenjem, so se pojavili pri 22 % bolnikov, ki so prejeli gefapiksant. Prenehanje zdravljenja sta najpogosteje povzročili disgevzija (9 %) in agevzija (4 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V klinični študiji 8 zdravih oseb, ki so prejemale 1800 mg gefapiksanta dvakrat na dan (40-kratnik priporočenega odmerka pri človeku) do 14 dni, so v urinu preiskovancev odkrili kristale gefapiksanta. Dokazov o poškodbi ledvic ali sečil niso opazili.

V primerih prevelikega odmerjanja, zabeleženih v študijah III. faze, niso poročali o neželenih učinkih.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika spremljati glede neželenih učinkov in uvesti ustrezne podporne ukrepe. Gefapiksant se delno odstrani s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Drugi antitusiki, oznaka ATC: R05DB29

Mehanizem delovanja

Gefapiksant je selektiven antagonist receptorjev P2X3. Deluje tudi na podvrsto receptorjev P2X2/3. Receptorji P2X3 so od ATP odvisni ionski kanali na senzoričnih vlaknih C živca vagusa v dihalih. Vlakna C se aktivirajo kot odziv na vnetje ali kemične dražljaje. ATP se pri vnetju sprošča iz celic sluznice dihalnih poti. Vlakna C vezavo zunajceličnega ATP na receptorje P2X3 zaznajo kot signal okvare. Aktivacija vlaken C, ki jo bolnik zazna kot siljenje na kašelj, izzove refleks kašlja. Blokada signaliziranja z ATP preko receptorjev P2X3 zmanjša prekomerno aktivacijo senzoričnih živcev in pretiran kašelj izzvan z zunajceličnim ATP.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost zdravila Lyfnua za zdravljenje neodzivnega ali nepojasnenega kroničnega kašlja so preučevali v dveh 52-tedenskih, multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah pri odraslih z neodzivnim ali nepojasnenim kroničnim kašljem. Neodziven kronični kašelj je bil opredeljen kot kašelj, povezan z neko sočasno boleznijo (npr. astma, gastroezofagealno refluksno boleznijo ali sindromom kašlja zgornjih dihalnih poti), ki je vztrajal kljub ustreznemu zdravljenju sočasne bolezni. Nepojasnen kronični kašelj je bil opredeljen kot kašelj, pri katerem kljub temeljiti klinični obravnavi ni bilo mogoče ugotoviti povezave s kakšno sočasno boleznijo.

Primarni cilj obeh študij III. faze je bila ocena učinkovitosti zdravila Lyfnua za zmanjšanje 24-urne pogostnosti kašlja v primerjavi s placebom. Sekundarna cilja sta bila zmanjšanje pogostnosti kašlja v budnem stanju in za kašelj specifična kakovost življenja. V obeh študijah so bili bolniki randomizirani na jemanje 45 mg ali 15 mg zdravila Lyfnua ali placeba dvakrat na dan. Primarno obdobje učinkovitosti v študiji COUGH-1 (NCT03449134) je trajalo 12 tednov, sledilo mu je slepljeno 40-tedensko podaljšano obdobje. Primarno obdobje učinkovitosti v študiji COUGH-2 (NCT03449147) je trajalo 24 tednov, sledilo mu je slepljeno 28-tedensko podaljšano obdobje.

V študiji COUGH-1 in COUGH-2 vključeni bolniki niso bili kadilci, niso jemali zaviralcev angiotenzinske konvertaze (ACE - angiotenzin converting enzyme) in so imeli diagnozo neodzivnega ali nepojasnenega kroničnega kašlja, pri čemer je kronični kašelj trajal več kot 1 leto. Večina preiskovancev je bila žensk (75 %), belcev (80 %) in Evropejcev (53 %), povprečna starost je bila 58 let (v razponu od 19 do 89 let), 7 % bolnikov je bilo starejših od 75 let. Neodziven kronični kašelj je imelo skupaj 61,5 % bolnikov in nepojasnen kronični kašelj 38,5 % bolnikov. Kronični kašelj je povprečno trajal 11 let.

Pogostnost kašlja

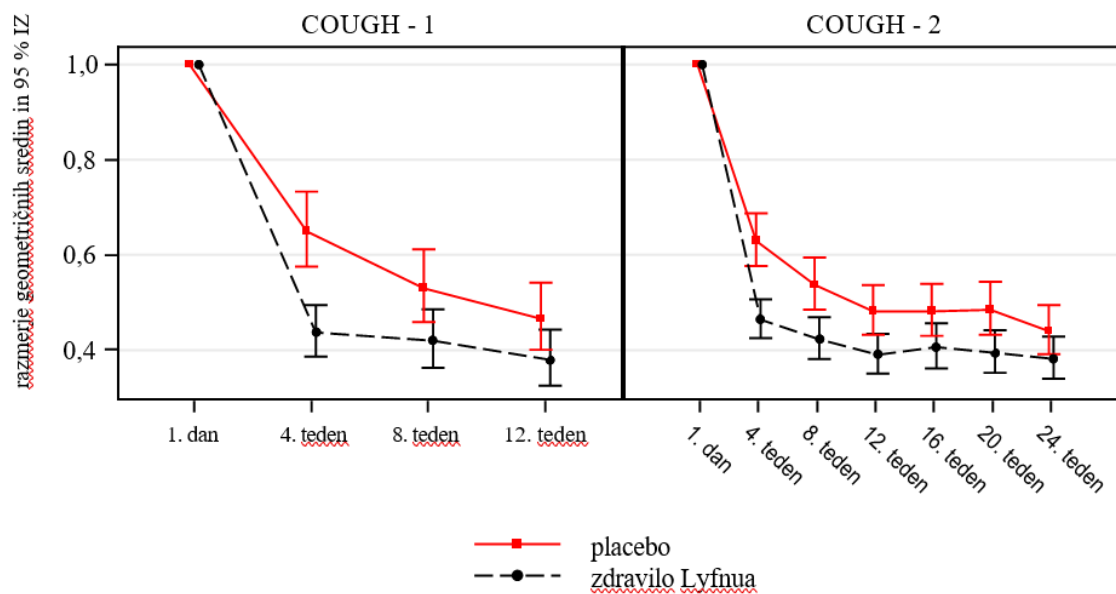
Tako v študiji COUGH-1 kot v študiji COUGH-2 se je pri bolnikih, ki so bili zdravljeni s 45 mg zdravila Lyfnua dvakrat na dan v primerjavi s placebo, pokazalo značilno zmanjšanje 24-urne pogostnosti kašlja (preglednica 2). Zmanjšanje 24-urne pogostnosti kašlja so opazili do 4. tedna in je trajalo med celotnim primarnim obdobjem učinkovitosti (12 tednov v študiji COUGH-1 in 24 tednov v študiji COUGH-2, slika 1).

Ne v eni ne v drugi študiji se 24-urna pogostnost kašlja ni značilno zmanjšala s 15 mg gefapiksanta dvakrat na dan.

Preglednica 2: Rezultati 24-urne pogostnosti kašlja s 45 mg zdravila Lyfnua dvakrat na dan (študiji COUGH-1 in COUGH-2)

	COUGH-1		COUGH-2	
	zdravilo Lyfnua	placebo	zdravilo Lyfnua	placebo
N	243	243	439	435
primarni opazovani dogodek učinkovitosti				
24-urna pogostnost kašlja (število kašljanj na uro)				
izhodišče (geometrična sredina)	18,24	22,83	18,55	19,48
12. teden (COUGH-1) ali 24. teden (COUGH-2) (geometrična sredina)	7,05	10,33	6,83	8,34
12. teden (COUGH-1) ali 24. teden (COUGH-2) (% zmanjšanja od izhodišča)	-61,35	-54,77	-63,17	-57,19
zmanjšanje v primerjavi s placebo (% zmanjšanja in 95 % IZ) [†]	-18,52 (-32,76; -1,28)		-13,29 (-24,74; -0,10)	
vrednost p	0,036		0,048	
N = število udeležencev, vključenih v analizo; IZ = interval zaupanja				
[†] Manjkajoče izhodiščne vrednosti so bile imputirane na podlagi spola in regije, čemur je sledilo večkratno imputiranje manjkajočih podatkov (m = 50 imputiranih nizov podatkov) za vse nadaljnje obiske z uporabo zdravljenja, spola, regije in drugih kontrolnih obiskov kot sospremenljivk. Po imputaciji je bila na opazovani časovni točki izvedena analiza modela kovariance (ANCOVA), ki je bila prilagojena za kovariante zdravljenja, izhodišča, spola in regije.				

Slika 1: Analiza 24-urne pogostnosti kašlja skozi čas s 45 mg zdravila Lyfnua dvakrat na dan (študiji COUGH-1 in COUGH-2)



Za kašelj specifična kakovost življenja

Študija COUGH-2 je bila posebej načrtovana za oceno vpliva zdravila Lyfnua na kakovost življenja, specifično za kašelj, v primerjavi s placebom. Merili so jo z vprašalnikom LCQ (LCQ - Leicester Cough Questionnaire) (možen razpon ocen od 3 do 21, kjer višje ocene pomenijo boljšo kakovost življenja). Kot klinično pomembno je bilo opredeljeno povečanje celotne ocene LCQ za $\geq 1,3$ točke od izhodišča. V študiji COUGH-2 so bili obeti za klinično pomembno izboljšanje za kašelj specifične kakovosti življenja, merjeni 24. teden, značilno večji v skupini s 45 mg zdravila Lyfnua kot v skupini s placebom (glejte preglednico 3).

Preglednica 3: Za kašelj specifična kakovost življenja z zdravilom Lyfnua 45 mg dvakrat na dan (COUGH-2): delež bolnikov s povečanjem celotne ocene LCQ za $\geq 1,3$ točke od izhodišča v 24. tednu

	zdravilo Lyfnua	placebo
N	439	435
odzivni* (%)	75,7	68,1
ocenjeno razmerje obetov v primerjavi s placebom (95 % IZ) [†]	1,46 (1,07; 1,99)	
ocenjena razlika [†] v primerjavi s placebom (95 % IZ) ^{††}	7,63 (1,34; 13,76)	
vrednost p [†]	0,016	
<p>N = število preiskovancev, za katere so bili na voljo podatki 24. teden</p> <p>* Odstotek odzivnih 24. teden. Število odzivnih je bilo izračunano kot povprečje večkratnih imputiranj; v skupini z zdravilom Lyfnua je bilo približno 332 odzivnih, v skupini s placebom pa 296 odzivnih.</p> <p>IZ = interval zaupanja; LCQ = vprašalnik Leicester Cough</p> <p>[†]Manjkajoče izhodiščne vrednosti so bile imputirane na podlagi spola in regije, čemur je sledilo večkratno imputiranje manjkajočih podatkov (m = 50 imputiranih nizov podatkov) za vse nadaljnje obiske z uporabo zdravljenja, spola, regije in drugih kontrolnih obiskov kot sopspremenljivk. Po imputaciji je bila na dihotomnih točkah na opazovani časovni točki izvedena logistična regresija, ki je bila prilagojena za kovariante zdravljenja, izhodiščne celotne (kontinuirane) ocene LCQ, spola in regije</p> <p>^{††}na osnovi metode samovzorčenja (bootstrap)</p>		

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Lyfnua (gefapiksant) za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju nepojasnenega ali kroničnega neodzivnega kašlja (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetiko gefapiksanta so raziskali pri zdravih odraslih in odraslih z neodzivnim ali nepojasnenim kroničnim kašljem; farmakokinetika je bila v teh dveh populacijah podobna. Med zdravljenjem s 45 mg gefapiksanta dvakrat na dan je v stanju dinamičnega ravnovesja povprečna AUC v plazmi 4144 ng·uro/ml in najvišja koncentracija (C_{max}) v plazmi 531 ng/ml. Stanje dinamičnega ravnovesja je doseženo v 2 dneh z 1,4- do 1,5-kratnim razmerjem kopičenja.

Absorpcija

Po peroralni uporabi gefapiksanta je čas do najvišje koncentracije v plazmi (T_{max}) od 1 do 4 ure. Izpostavljenost se po večkratnih odmerkih povečuje sorazmerno odmerku do 300 mg dvakrat na dan. Delež absorbiranega gefapiksanta je vsaj 78 %.

Vpliv hrane

Peroralna uporaba enkratnega odmerka 50 mg gefapiksanta skupaj s standardnim obrokom z visoko vsebnostjo maščob in kalorij v primerjavi z uporabo na tešče ni vplivala na AUC ali C_{max} gefapiksanta.

Porazdelitev

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da je ocena povprečnega navideznega volumna porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja po peroralni uporabi 45-mg odmerka 138 l.

Vezava gefapiksanta na plazemske beljakovine *in vitro* je majhna (55 %) in z razmerjem med krvjo in plazmo 1,1. Glede na predklinične študije je prehajanje gefapiksanta v osrednje živčevje majhno.

Biotransformacija

Jetrna presnova je manj pomembna pot izločanja gefapiksanta, vključuje pa oksidacijo in glukuronidacijo. Po peroralni uporabi [¹⁴C] gefapiksanta se je v urinu in blatu v obliki presnovkov pojavilo 14 % uporabljenega odmerka. Nespremenjeni gefapiksant je glavna z zdravilom povezana snov v plazmi (87 %) in vsak presnovek v obtoku je predstavljal manj kot 10 % celotne ugotovljene radioaktivnosti.

Izločanje

Izločanje skozi ledvice je glavna pot izločanja gefapiksanta in vključuje pasivno ledvično filtracijo in aktivne mehanizme transporta. Gefapiksant se pojavi v urinu kot izhodiščna snov (~64 %) ali v obliki presnovkov (~12 %), preostanek se pojavi v blatu kot izhodiščna snov (~20 %) ali v obliki presnovkov (~2 %). Ocenjujejo, da predstavlja aktivno ledvično izločanje ≤ 50 % celotnega izločanja. *In vitro* je gefapiksant substrat prenašalcev MATE1, MATE2K, P-gp in BCRP. Končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) gefapiksanta je od 6 do 10 ur.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Izločanje skozi ledvice je glavna pot izločanja gefapiksanta. Blaga ali zmerna okvara ledvic ($eGFR \geq 30$ ml/min/1,73 m²) nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost gefapiksantu.

Populacijska farmakokinetična analiza pri bolnikih z neodzivnim ali nepojasnjanim kroničnim kašljem je pokazala, da se pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic povprečna AUC gefapiksanta predvidoma poveča za 89 % in njegova C_{max} za 54 %. Za vzdrževanje podobne sistemske izpostavljenosti, kot je dosežena pri normalnem delovanju ledvic, je priporočljiva prilagoditev odmerka (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Jetrna presnova je manj pomembna pot izločanja. Večina peroralnega odmerka se pojavi kot nespremenjena izhodiščna snov v urinu (64 %) in blatu (20 %). Namenske študije pri posameznikih z okvaro jeter niso izvedli, saj ni verjetno, da bi okvara jeter klinično pomembno vplivala na izpostavljenost (glejte poglavje 4.2).

Vpliv starosti, telesne mase, spola, etnične pripadnosti in rase

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize starost, telesna masa, spol, etnična pripadnost in rasa nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko gefapiksanta.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko gefapiksanta

Jetrna presnova je manj pomembna pot izločanja gefapiksanta in možnost klinično pomembnih medsebojnih delovanj gefapiksanta s sočasno uporabljenimi zaviralci ali induktorji encimov citokroma P450 (CYP) ali uridin-5'-difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT) je majhna.

Sočasna uporaba zaviralca protonske črpalke omeprazola ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko gefapiksanta.

Študije *in vitro* kažejo, da je gefapiksant substrat efluksnih prenašalcev MATE1 (MATE1 - multidrug and toxin extrusion 1), MATE2K, P-glikoproteina (P-gp) in beljakovine BCRP (BCPR - breast cancer resistance protein). V klinični študiji 1. faze je enkratni odmerek zaviralca MATE1/MATE2K pirimetamina povečal AUC gefapiksanta za 24 %, kar ni klinično pomembno in ni vplivalo na C_{max} gefapiksanta.

Vpliv gefapiksanta na farmakokinetiko drugih zdravil

Študije *in vitro* kažejo, da je možnost za zaviranje ali indukcijo CYP z gefapiksantom majhna, zato ni verjetno, da bi gefapiksant vplival na presnovo drugih zdravil s CYP.

Gefapiksant je *in vitro* zaviralec MATE1, MATE2K in polipeptidnih prenašalcev organskih anionov 1B1 (OATP1B1) in OATP1B3. Vendar je tveganje za klinično pomembna medsebojna delovanja zaradi zaviranja teh prenašalcev med uporabo 45 mg gefapiksanta dvakrat na dan majhno. Klinični pomen *in vitro* zaviranja prenašalca organskih kationov 1 OCT1 (OCT1 - organic cation transporter 1) z gefapiksantom ni ugotovljen. V klinični študiji 1. faze večkratni odmerki 45 mg gefapiksanta niso vplivali na izpostavljenost pitavastatinu, ki je substrat OATP1B.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Pri laboratorijskih živalih, ki so prejemale gefapiksant, se je pojavila kristalurija, za večino kristalov v urinu je bilo potrjeno, da so sestavljeni iz gefapiksanta.

V šestmesečni študiji toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri podganah so med izpostavljenostjo 9-kratniku izpostavljenosti med uporabo največjega priporočenega odmerka pri človeku (MRHD – maximum recommended human dose) opazili mikroskopske spremembe v ledvicah (zaradi prisotnosti kristalnega materiala razširjene tubule, degeneracija epitelijskih celic v tubulih in vnetje intersticija), sečevodih (razširitev in vnetje) in mehurju (hiperplazija prehodnih celic).

V devetmesečni študiji toksičnosti pri ponavljajočih peroralnih odmerkih pri psih so opazili kristale v urinu, mikroskopsko pa fokalno, minimalno degeneracijo tubulov, ki je v nekaterih primerih zajela kortikalne tubule pri enem pasjem samcu med izpostavljenostjo 35-kratniku izpostavljenosti, kot je med uporabo največjega priporočenega odmerka pri človeku (MRHD).

Karcinogenost

Študiji karcinogenosti gefapiksanta pri podganah (v trajanju 2 leti) in transgenskih miših rasH2 (v trajanju 6 mesecev) nista pokazali znakov karcinogenega potenciala (ni bilo z zdravilom povezanih tumorjev) ob izpostavljenostih, ki so bile pri podganah do 9-krat tolikšne kot med uporabo MRHD pri človeku oziroma pri miših do 4-krat tolikšne kot med uporabo MRHD pri človeku.

Mutagenost

Gefapiksant ni bil genotoksičen v skupini preizkusov *in vitro* ali *in vivo*, vključno s preizkusom mikrobne mutageneze, preizkusom kromosomskih aberacij na človeških limfocitih iz periferne krvi in v mikrojedrnem preizkusu *in vivo* pri podganah.

Reprodukcijska toksičnost

V reprodukcijskih študijah na živalih ob peroralni uporabi gefapiksanta pri brejih podganah in kunkah med obdobjem organogeneze niso ugotovili znakov teratogenosti ali embriofetalne smrtnosti pri izpostavljenostih (AUC), ki so bile pri podganah 6-krat tolikšne, kot med uporabo MRHD pri človeku in kunkah 34-krat tolikšne, kot med uporabo MRHD pri človeku. Rahlo zmanjšanje mase podganjih plodov, povezane s toksičnostjo pri samicah, so opažali pri izpostavljenostih, približno 11-krat tolikšnih, kot je izpostavljenost med uporabo MRHD pri človeku.

Študije pri brejih podganah in samicah kuncev so pokazale, da gefapiksant prehaja v plod skozi placento, 20. dan gestacije je bila koncentracija v plodovi plazmi do 21 % (podgane) oz. 25 % (kunci) koncentracije samice (matere).

V študiji dojenja se je gefapiksant, uporabljen peroralno (do 9-krat tolikšno izpostavljenost, kot je med uporabo MRHD pri človeku) 10. dan dojenja, izločal v mleko doječih podgan. Koncentracija v mleku, opažena 1 uro po odmerku 10. dan dojenja, je bila 4-krat tolikšna kot koncentracija v materini plazmi. Med uporabo gefapiksanta pri podganjih samicah in samcih, ki je povzročila do 9-krat tolikšno izpostavljenost, kot je med uporabo priporočenega odmerka pri človeku, niso ugotovili vplivov na plodnost, sposobnost za parjenje ali zgodnji razvoj zarodka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

jedro tablete

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

filmska obloga

hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
triacetin (E1518)
rdeči železov oksid (E172)
karnauba vosek (E903)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Posebna navodila za shranjevanje niso potrebna.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Neprozorni belj pretisni omoti iz PVC/PE/PVdC s pretisno prevleko iz aluminijaste folije. Pakiranja po 28, 56, in 98 filmsko obloženih tablet v neperforiranih pretisnih ometih (14 tablet na omet) in multi pakiranje po 196 (2 pakiranja po 98) filmsko obloženih tablet v neperforiranih pretisnih ometih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

{MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA

1. IME ZDRAVILA

Lyfnua 45 mg filmsko obložene tablete
gefapiksant

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 45 mg gefapiksanta (v obliki citrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet
56 filmsko obloženih tablet
98 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1613/001 (28 filmsko obloženih tablet)
EU/1/21/1613/002 (56 filmsko obloženih tablet)
EU/1/21/1613/003 (98 filmsko obloženih tablet)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

lyfnua 45 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA OVOJNINA ZA MULTI PAKIRANJE (Z MODRIM OKENCEM)

1. IME ZDRAVILA

Lyfnua 45 mg filmsko obložene tablete
gefapiksant

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 45 mg gefapiksanta (v obliki citrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

Multi pakiranje: 196 (2 pakiranja po 98) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1613/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

lyfnua 45 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

VMESNA ŠKATLA MULTI PAKIRANJA (BREZ MODREGA OKENCA)

1. IME ZDRAVILA

Lyfnua 45 mg filmsko obložene tablete
gefapiksant

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 45 mg gefapiksanta (v obliki citrata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

98 filmsko obloženih tablet Sestavni del multi pakiranja, ni za ločeno prodajo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/21/1613/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

lyfnua 45 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI
DVOJNEM TRAKU**

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Lyfnua 45 mg tablete
gefapiksant

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

MSD

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Lyfnua 45 mg filmsko obložene tablete gefapiksant

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Lyfnua in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lyfnua
3. Kako jemati zdravilo Lyfnua
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Lyfnua
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Lyfnua in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Lyfnua vsebuje učinkovino gefapiksant.

Zdravilo Lyfnua uporabljamo pri odraslih za zdravljenje kroničnega kašlja (kašelj, ki traja več kot 8 tednov) in kadar:

- kašelj ne izgine niti po uporabi drugih zdravil ali
- razlog za kašelj ni znan.

Učinkovina zdravila Lyfnua je gefapiksant, ki blokira aktivnost živca, ki izzove nenavadno kašljanje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lyfnua

Ne jemljite zdravila Lyfnua

- če ste **alergični** na gefapiksant ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja in med uporabo zdravila Lyfnua se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če ste **alergični** na zdravila, ki vsebujejo sulfonamide,
- če imate **apnejo med spanjem** – pri tej motnji se dihanje med spanjem ustavi in spet začne,
- če se je pri vas razvila **akutna okužba pljuč/spodnjih dihal (npr. pljučnica ali bronhitis)**,
- če se pri vas pojavi **sprememba v okušanju, izguba okusa** ali **zmanjšana sposobnost okušanja**, ki vztraja tudi po prenehanju jemanja zdravila Lyfnua.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let. Zdravilo namreč v tej starostni skupini še ni raziskano.

Druga zdravila in zdravilo Lyfnua

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Ni znano, ali lahko zdravilo Lyfnua škoduje nerojenemu otroku, zato se je uporabi zdravila Lyfnua, če ste noseči, bolje izogniti.

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Študije na živalih so pokazale, da zdravilo Lyfnua lahko prehaja v materino mleko. Tveganja za vašega otroka ni mogoče izključiti. Skupaj z zdravnikom se morate odločiti, ali boste jemali zdravilo Lyfnua ali pa boste dojili.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Po zaužitju zdravila Lyfnua se lahko pojavi omotica. Če se vam to zgodi, ne upravljajte vozil ali strojev in ne uporabljajte orodij, dokler omotica ne mine.

Zdravilo Lyfnua vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako jemati zdravilo Lyfnua

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Koliko zdravila morate vzeti

Priporočeni odmerek zdravila Lyfnua je:

- ena 45 mg tableta dvakrat na dan.

Odrasli, ki imajo težave z ledvicami

Zdravnik vam lahko spremeni odmerek in pogostnost jemanja zdravila Lyfnua, če:

- imate hudo odpoved ledvic in se ne zdravite z dializo.

Kako jemati zdravilo

Tableto pogoltnite celo. Tablete ne lomite, ne drobite in ne žvečite.

Zdravilo lahko jemljete s hrano ali brez nje.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Lyfnua, kot bi smeli

Če ste vzeli preveč zdravila Lyfnua, se takoj posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Lyfnua

Če pozabite vzeti odmerek, pozabljeni odmerek preskočite in vzemite naslednji odmerek ob zanj predvidenem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Možni neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb)

- sprememba v okušanju (pojavi se lahko na primer kovinski, grenek ali slan okus)
- zmanjšana sposobnost okušanja
- izguba okusa

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb)

- slabost v želodcu (občutek siljenja na bruhanje (navzea))
- stvari imajo drugačen okus kot prej
- kašelj (poslabšanje, močnejši)
- suha usta
- okužba zgornjih dihal (okužba v zgornjem delu dihal, ki vključuje nos in grlo)
- driska
- bolečine v ustih ali žrelu
- manjši občutek lakote kot po navadi
- omotica
- bolečine v zgornjem delu trebuha
- prebavne motnje
- neobičajen občutek v ustih (npr. občutek mravljinčenja ali ščemenja)
- izguba občutka v ustih
- povečano nastajanje sline
- nespečnost (težave s spanjem)

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 oseb)

- kamni v mehurju, sečilnih ali ledvicah

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Lyfnua

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje tega zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je pakiranje poškodovano ali če so vidni znaki poseganja v ovojnino.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Lyfnua

Učinkovina je gefapiksant. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 45 mg gefapiksanta (v obliki citrata). Druge sestavine zdravila so silicijev dioksid (koloidni, brezvodni) (E551), krospovidon (E1202), hipromeloza (E464), magnezijev stearat (E470b), manitol (E421), mikrokristalna celuloza (E460), natrijev stearilfumarat. Tablete so filmsko obložene z oblogo, ki vsebuje naslednje sestavine: hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), triacetin (E1518) in rdeči železov oksid (E172). Tablete so polirane s karnauba voskom (E903).

Izgled zdravila Lyfnua in vsebina pakiranja

Zdravilo Lyfnua so rožnate, okrogle in konveksne tablete z vtisnjeno oznako "777" na eni strani in brez oznak na drugi strani.

Zdravilo Lyfnua je na voljo v belih pretisnih omotih iz PVC/PE/PVdC.

Zdravilo Lyfnua je na voljo v pakiranjih, ki vsebujejo po 28, 56 ali 98 filmsko obloženih tablet v neperforiranih pretisnih omotih (14 tablet na oмот), in v multi pakiranjih po 196 (2 pakiranja po 98) filmsko obloženih tablet v neperforiranih pretisnih omotih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska:

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: + 371 67364224

msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

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