

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyfnua 45 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient du citrate de gefapixant équivalent à 45 mg de gefapixant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé)

Comprimé rose, de forme ronde et convexe, mesurant 10 mm, portant la mention « 777 » gravée sur une face et lisse sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lyfnua est indiqué chez l'adulte dans le traitement de la toux chronique réfractaire ou inexplicée.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée de gefapixant est d'un comprimé de 45 mg par voie orale deux fois par jour, avec ou sans nourriture.

Oubli de dose

Les patients doivent être informés que, en cas d'oubli d'une dose, ils ne doivent pas prendre la dose oubliée et doivent poursuivre leur rythme habituel. Les patients ne doivent pas doubler la dose suivante ou prendre une dose supérieure à la dose prescrite.

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2).

On sait que le gefapixant est éliminé en grande partie par les reins. Dans la mesure où les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, le risque de survenue d'effets indésirables associés au gefapixant peut être plus élevé chez ces patients. La fréquence d'administration initiale doit être déterminée avec précaution.

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 30 mL/minute/1,73 m²) ne nécessitant pas de dialyse, une adaptation de la dose est nécessaire. La dose doit être réduite à un comprimé de 45 mg une fois par jour.

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (DFGe ≥ 30 mL/minute/1,73 m²). Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale nécessitant une dialyse sont insuffisantes pour formuler des recommandations posologiques (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Cependant, étant donné que le métabolisme hépatique est une voie d'élimination mineure du gefapixant, aucune adaptation posologique n'est recommandée (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Lyfnua dans la population pédiatrique (moins de 18 ans) dans l'indication de la toux chronique réfractaire ou inexplicée.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés en entier et peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas diviser, écraser ou croquer les comprimés.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Apnée obstructive du sommeil

Chez des patients présentant une apnée obstructive du sommeil (AOS) modérée à sévère (n = 19) et n'utilisant pas d'appareil à pression aérienne positive (PAP), gefapixant 180 mg une fois par jour au coucher était associé à une SaO₂ moyenne plus faible et une SaO₂ < 90 % sur une proportion moyenne de temps plus importante durant toutes les phases de sommeil par rapport au placebo. La pertinence clinique de ces observations pour l'utilisation de 45 mg de gefapixant deux fois par jour chez les patients atteints de toux chronique réfractaire (TCR) ou de toux chronique inexplicée (TCI) associée à une AOS n'est pas connue. Chez les patients atteints d'AOS, un traitement approprié de l'AOS doit être envisagé avant de débiter le traitement par gefapixant.

Hypersensibilité

Le gefapixant contient un groupement sulfamide mais est considéré comme une non-sulfonylarylamine. Le gefapixant n'a pas été étudié chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux sulfamides, par conséquent, une hypersensibilité croisée avec une hypersensibilité aux sulfamides ne peut être exclue. Le gefapixant doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une hypersensibilité connue aux sulfamides.

Infection aiguë des voies respiratoires inférieures

Le traitement par gefapixant doit être évalué et individualisé chez les patients qui développent une infection aiguë des voies respiratoires inférieures (voir rubrique 5.1).

Troubles du goût

Des troubles du goût ont été très fréquemment rapportés dans les études cliniques. Chez la plupart des patients, ces effets indésirables ont disparu peu après l'arrêt du traitement par gefapixant (délai médian de 5 jours). Chez quelques patients, ces effets ont persisté pendant plus d'un an après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Sur la base d'études *in vitro* (voir rubrique 5.2), des études adéquates d'interaction clinique ont été réalisées et aucune interaction cliniquement significative n'a été identifiée.

Population pédiatrique

Les études d'interaction ont uniquement été réalisées chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du gefapixant chez les femmes enceintes. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets toxiques délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Lyfnua pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de moyen de contraception.

Allaitement

Les données de pharmacodynamie/toxicologie disponibles chez l'animal ont montré que le gefapixant est excrété dans le lait maternel (voir rubrique 5.3).

Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'arrêter/suspendre le traitement par Lyfnua en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet du gefapixant sur la fertilité humaine. Chez le rat, aucun effet sur l'accouplement ou la fertilité n'a été observé avec le traitement par gefapixant (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le gefapixant n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Dans certains cas, des étourdissements susceptibles d'avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines ont été rapportés après l'administration du gefapixant.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient la dysgueusie (41 %), l'agueusie (15 %) et l'hypogueusie (11 %).

Liste des effets indésirables présentés sous forme de tableau

La sécurité du gefapixant a été évaluée dans deux études cliniques de phase 3 (COUGH-1 et COUGH-2) d'une durée de 52 semaines qui ont inclus un total de 1 369 patients présentant une toux chronique réfractaire ou une toux chronique inexpliquée traités avec du gefapixant (15 mg ou 45 mg deux fois par jour) (voir rubrique 5.1). La sécurité a été étayée par deux études cliniques de phase 3b d'une durée de 12 semaines. Ces études ont inclus 391 patients supplémentaires avec une toux chronique réfractaire ou une toux chronique inexpliquée traités avec du gefapixant (45 mg deux fois par jour), dont 185 patientes souffrant d'incontinence urinaire d'effort induite par la toux.

Les effets indésirables rapportés avec le gefapixant lors des études cliniques sont listés dans le tableau ci-dessous par classes de système d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de système d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Dysgueusie*, Agueusie, Hypogueusie
Fréquent	Trouble du goût, Etourdissements, Céphalées†
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Toux‡, Douleur oropharyngée
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées, Diarrhée, Bouche sèche, Hypersécrétion salivaire, Douleur abdominale haute, Dyspepsie, Hypoesthésie orale, Paresthésie orale
Troubles psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Affections du rein et des voies urinaires	
Peu fréquent	Calcul urinaire, Lithiase rénale, Calcul vésical

*La dysgueusie a été fréquemment rapportée par un goût amer, un goût métallique ou un goût salé.

†Des céphalées ont été rapportées dans une étude clinique de phase 3b chez des patientes atteintes d'incontinence urinaire d'effort induite par la toux.

‡La toux comprend des déclarations d'« aggravation », « exacerbation », « augmentation » de la toux ou « de toux accrue ».

Description de certains effets indésirables

Troubles du goût

Chez la majorité des patients ayant présenté des troubles du goût (dysgueusie, agueusie, hypogueusie et trouble du goût), ceux-ci sont survenus dans un délai de 9 jours à compter de l'instauration du gefapixant ; la majorité était d'intensité légère (65 %) à modérée (32 %). Les effets indésirables liés au goût se sont résolus chez 96 % des patients dont 25 % ont rapporté la résolution avant ou au moment de la dernière administration du gefapixant. Les troubles du goût ont persisté pendant plus d'un an après l'arrêt du traitement chez 1,6 % (7/447) des patients du groupe gefapixant et 12,8 % (6/47) des patients du groupe placebo. Ces effets indésirables ont entraîné l'arrêt du traitement chez 22 % des patients recevant du gefapixant. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ayant entraîné l'arrêt du traitement étaient la dysgueusie (9 %) et l'agueusie (4 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Lors d'une étude clinique menée chez 8 sujets sains ayant reçu 1 800 mg de gefapixant deux fois par jour (40 fois la dose recommandée chez l'Homme) pendant une durée allant jusqu'à 14 jours, des cristaux composés de gefapixant ont été détectés dans les urines des participants. Aucun signe de lésion rénale ou de l'appareil urinaire n'a été observé.

Dans les cas de surdosage rapportés au cours des études de phase 3, aucun événement indésirable n'a été signalé.

En cas de surdosage, le patient doit faire l'objet d'une surveillance afin de détecter tout effet indésirable et des mesures d'assistance doivent être mises en place. Le gefapixant est partiellement éliminé par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres antitussifs, Code ATC : R05DB29

Mécanisme d'action

Le gefapixant est un antagoniste sélectif du récepteur P2X3. Le gefapixant est également actif sur le sous-type de récepteur P2X2/3. Les récepteurs P2X3 sont des canaux ioniques sensibles à l'ATP présents sur les fibres C sensorielles du nerf vague des voies aériennes. Les fibres C sont activées en réponse à une inflammation ou à des irritants chimiques. L'ATP est libérée par les cellules de la muqueuse respiratoire en présence d'une inflammation. La liaison de l'ATP extracellulaire aux récepteurs P2X3 est perçue comme un signal de lésion par les fibres C. L'activation des fibres C, qui se traduit chez le patient par le besoin de tousser, initie le réflexe de la toux. Le blocage de la signalisation de l'ATP via les récepteurs P2X3 réduit l'activation excessive des nerfs sensoriels et la toux excessive induite par l'ATP extracellulaire.

Efficacité et sécurité clinique

Études sur la toux chronique réfractaire ou inexpliquée évaluant la fréquence objective de la toux.

L'efficacité de Lyfnua pour le traitement de la toux chronique réfractaire ou inexpliquée a fait l'objet de deux études de 52 semaines, multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, chez des adultes présentant une toux chronique soit réfractaire soit inexpliquée. La toux chronique réfractaire (TCR) était définie comme une toux associée à une comorbidité (par exemple, asthme, reflux gastro-œsophagien ou syndrome de toux d'origine des voies aériennes supérieures) et persistant malgré un traitement adéquat de la comorbidité. La toux chronique inexpliquée (TCI) était définie comme une toux non associée à une comorbidité malgré une évaluation clinique approfondie.

Le critère principal des deux études de phase 3 était d'évaluer l'efficacité de Lyfnua dans la réduction de la fréquence de la toux sur 24 heures par rapport au placebo. La réduction de la fréquence de la toux pendant la période d'éveil et de la qualité de vie spécifique à la toux constituaient des critères secondaires. Dans les deux études, les patients étaient randomisés pour recevoir deux fois par jour 45 mg ou 15 mg de Lyfnua ou le placebo. La période principale d'efficacité pour COUGH-1 (NCT03449134) durait 12 semaines et était suivie d'une période d'extension en aveugle de 40 semaines. La période principale d'efficacité pour COUGH-2 (NCT03449147) durait 24 semaines, suivie d'une période d'extension en aveugle de 28 semaines.

Les patients recrutés dans COUGH-1 et COUGH-2 étaient non-fumeurs à l'inclusion, ne recevaient pas d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), avaient eu un diagnostic de TCR ou TCI, et présentaient une toux chronique depuis plus d'un an. Les patients étaient en majorité des femmes (75 %), de type caucasien (80 %), Européens (53 %), avec un âge moyen de 58 ans (intervalle : 19 à 89) et 7 % des patients avaient plus de 75 ans. Au total, 61,5 % des patients avaient reçu un diagnostic de TCR, 38,5 % avaient un diagnostic de TCI et l'ancienneté moyenne de la toux chronique était de 11 ans.

Fréquence de la toux

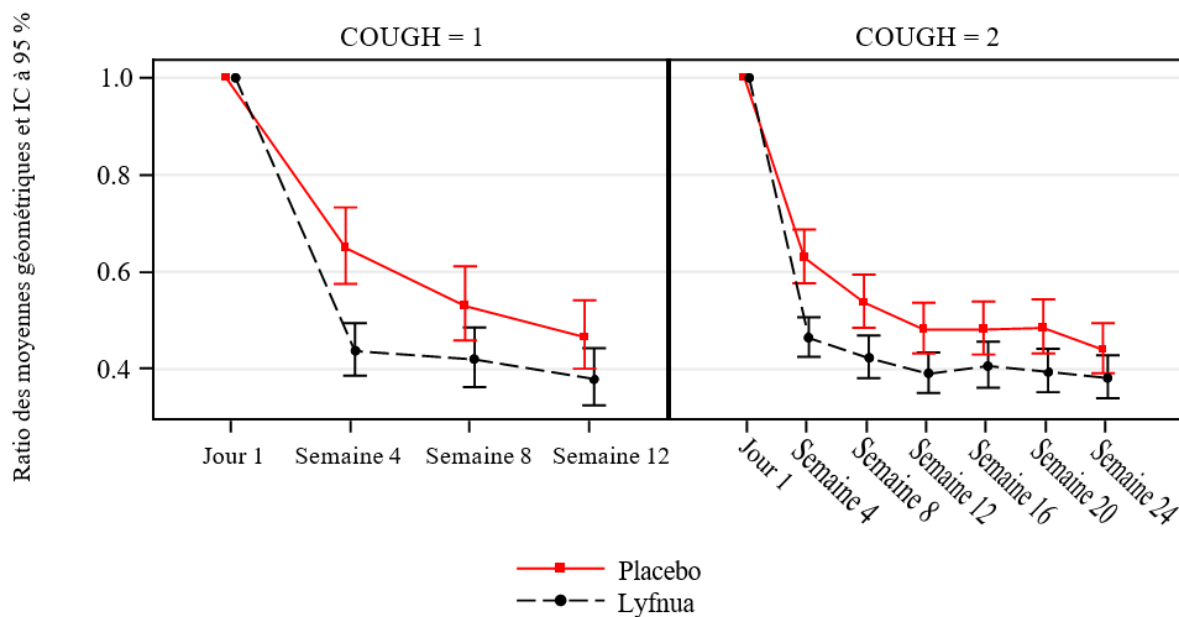
Dans COUGH-1 et COUGH-2, les patients traités par Lyfnua 45 mg deux fois par jour ont présenté une réduction significative de la fréquence de la toux sur 24 heures par rapport à ceux recevant le placebo (Tableau 2). La réduction de la fréquence de la toux sur 24 heures a été observée à la semaine 4 et s'est maintenue tout au long de la période principale d'efficacité (12 semaines dans COUGH-1 et 24 semaines dans COUGH-2 ; Figure 1).

Le groupe gefapixant 15 mg deux fois par jour n'a pas présenté de réduction significative de la fréquence de la toux sur 24 heures dans les deux études.

Tableau 2 : Résultats de fréquence de la toux sur 24 heures avec Lyfnua 45 mg deux fois par jour (COUGH-1 et COUGH-2)

	COUGH-1		COUGH-2	
	Lyfnua	Placebo	Lyfnua	Placebo
N	243	243	439	435
Critère principal d'évaluation de l'efficacité				
Fréquence de la toux sur 24 heures (nombre d'épisodes de toux par heure)				
A l'inclusion (moyenne géométrique)	18,24	22,83	18,55	19,48
Semaine 12 (COUGH-1) ou semaine 24 (COUGH-2) (moyenne géométrique)	7,05	10,33	6,83	8,34
Semaine 12 (COUGH-1) ou semaine 24 (COUGH-2) (% de réduction par rapport à l'inclusion)	-61,35	-54,77	-63,17	-57,19
Réduction par rapport au placebo (% de réduction et IC à 95 %) [†]	-18,52 (-32,76 ; -1,28)		-13,29 (-24,74 ; -0,10)	
Valeur de <i>p</i>	0,036		0,048	
N = Nombre de participants inclus dans l'analyse. IC = Intervalle de Confiance. [†]Les valeurs de base manquantes ont été imputées en fonction du sexe et de la région, suivies d'une imputation multiple des données manquantes (m = 50 ensembles de données imputées) pour toutes les visites de suivi en utilisant le traitement, le sexe, la région et les autres visites de suivi comme covariables. Après l'imputation, un modèle d'analyse de la covariance (ANCOVA) a été réalisé à la date d'intérêt, en ajustant les covariables du traitement, de la ligne de base, du sexe et de la région.				

Figure 1: Analyse de la fréquence de la toux sur 24 heures en fonction du temps pour Lyfnua 45 mg deux fois par jour (COUGH-1 et COUGH-2)



Qualité de vie spécifique à la toux

COUGH-2 a été spécifiquement conçue pour évaluer l'impact de Lyfnua sur la qualité de vie spécifique à la toux par rapport au placebo tel que mesuré par le Questionnaire de Leicester pour l'évaluation de la toux (LCQ ; les scores possibles vont de 3 à 21, un score élevé indiquant une meilleure qualité de vie). Une augmentation $\geq 1,3$ point du score LCQ total par rapport à l'inclusion était définie comme cliniquement significative. Dans COUGH-2, la probabilité d'avoir une amélioration cliniquement significative de la qualité de vie spécifique à la toux était significativement plus élevée dans le groupe de traitement par Lyfnua 45 mg que dans le groupe placebo selon les mesures à la semaine 24 (voir Tableau 3).

Tableau 3: Qualité de vie spécifique à la toux pour Lyfnua 45 mg deux fois par jour (COUGH-2) : proportion de patients présentant une augmentation $\geq 1,3$ point du score total LCQ à la semaine 24 par rapport à l'inclusion

	Lyfnua	Placebo
N	439	435
Répondeurs* (%)	75,7	68,1
Odds ratio estimé versus placebo (IC à 95 %) [†]	1,46 (1,07 ; 1,99)	
Différence estimée [†] versus placebo (IC à 95 %) ^{††}	7,63 (1,34 ; 13,76)	
Valeur de $p^{\dagger}$	0,016	

N = Nombre de patients pour lesquels des données étaient disponibles à la semaine 24.

* Pourcentage de répondeurs à la semaine 24. Le nombre de répondeurs a été calculé en faisant la moyenne sur plusieurs imputations ; il y avait environ 332 et 296 répondeurs dans les bras Lyfnua et placebo, respectivement.

IC = intervalle de confiance. LCQ = Questionnaire de Leicester pour l'évaluation de la toux.

[†] Les valeurs de base manquantes ont été imputées en fonction du sexe et de la région, suivies d'une imputation multiple des données manquantes ($m = 50$ ensembles de données imputées) pour toutes les visites de suivi en utilisant le traitement, le sexe, la région et les autres visites de suivi comme covariables. Après l'imputation, une régression logistique a été effectuée sur les scores dichotomisés à la date d'intérêt, en ajustant les covariables du traitement, du score LCQ total de base (continu), du sexe et de la région.

^{††} Basé sur la méthode du bootstrap.

Étude sur la toux chronique réfractaire (TCR) ou inexpliquée (TCI) d'apparition récente évaluant les résultats rapportés par les patients.

L'efficacité de Lyfnua chez les adultes atteints de TCR ou de TCI d'apparition récente a été évaluée dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo (NCT04193202). L'apparition récente est définie comme une TCR ou une TCI > 8 semaines mais < 12 mois.

L'objectif principal de l'étude était de démontrer l'efficacité de Lyfnua dans l'amélioration de la qualité de vie liée à la toux, mesurée par l'évolution du score total LCQ (Leicester Cough Questionnaire) à 12 semaines par rapport à la valeur initiale. Les patients étaient randomisés pour recevoir Lyfnua 45 mg deux fois par jour ou un placebo.

Les patients inclus étaient non-fumeurs au moment de l'étude, ne prenaient pas d'inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), étaient diagnostiqués avec une TCR ou une TCI, présentaient un score ≥ 40 mm sur l'échelle visuelle analogique (EVA) de sévérité de la toux et avaient une toux chronique depuis < 12 mois. La majorité des patients étaient des femmes (65%), de type caucasien (72%) et originaires d'Europe (59%), avec un âge moyen de 53 ans (intervalle de 18 à 83 ans). Au total, 70,8% des patients étaient atteints de TCR, 29,2% de TCI, et la durée moyenne de la toux chronique était de 7,2 mois.

Qualité de vie liée à la toux

Comparé au placebo, les patients traités par Lyfnua 45 mg deux fois par jour ont présenté une amélioration significativement plus importante du score total LCQ à la semaine 12 par rapport à l'inclusion (Tableau 4).

Tableau 4 : Analyse du score total LCQ pour Lyfnua 45 mg deux fois par jour

Traitement	N	Moyenne à l'inclusion (ET)	Moyenne à la semaine 12 (ET)	Changement par rapport à l'inclusion Moyenne MC (IC à 95%)*
Placebo	199	11,30 (2,80)	14,73 (3,48)	3,59 (3,09; 4,09)
Lyfnua	199	10,82 (3,08)	15,32 (3,91)	4,34 (3,84; 4,83)
Différence de traitement		Différence estimée et (IC à 95%)		Valeur de p
Lyfnua vs. placebo		0,75 (0,06; 1,44)		0,034

N = Nombre de participants inclus dans l'analyse. IC = Intervalle de Confiance. ET = Ecart-Type.

LCQ = Questionnaire de Leicester pour l'évaluation de la toux. MC = Moindres Carrés.

* Calculé comme (Semaine 12 - Inclusion)/Inclusion et basé sur l'analyse longitudinale du modèle de covariance prenant en compte la variation du score total LCQ par rapport à l'inclusion, à chaque visite post-inclusion (jusqu'à la semaine 12) comme réponse. Le modèle inclut des termes pour le traitement, la visite, l'interaction du traitement par visite, le sexe et le score total LCQ à l'inclusion

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Lyfnua dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la toux chronique réfractaire ou inexpliquée (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du gefapixant a été étudiée chez des adultes sains et chez des adultes présentant une TCR ou une TCI, et était similaire dans ces deux populations. L'aire sous la courbe (ASC) plasmatique moyenne à l'état d'équilibre et la concentration maximale ($C_{\max}$) étaient respectivement de 4 144 ng·h/mL et 531 ng/mL avec gefapixant 45 mg deux fois par jour. L'état d'équilibre est atteint en 2 jours, avec un ratio d'accumulation de 1,4 à 1,5.

Absorption

Après administration orale du gefapixant, le délai d'obtention des concentrations plasmatiques maximales ($T_{\max}$) était de 1 à 4 heures. L'augmentation de l'exposition est proportionnelle à la dose après administrations de doses multiples allant jusqu'à 300 mg deux fois par jour. La fraction absorbée du gefapixant est d'au moins 78 %.

Effet de la nourriture

Par rapport à l'administration à jeun, l'administration orale d'une dose unique du gefapixant 50 mg avec un repas standard riche en graisses et riche en calories n'a pas eu d'effet sur l'ASC ou la $C_{\max}$ du gefapixant.

Distribution

Sur la base des analyses pharmacocinétiques de population, le volume de distribution moyen apparent à l'état d'équilibre est estimé à 138 L après administration orale d'une dose de 45 mg.

In vitro, le gefapixant montre une faible liaison aux protéines plasmatiques (55 %) et a un rapport sang/plasma de 1/1. Sur la base des études précliniques, le gefapixant a une faible pénétration dans le système nerveux central.

Biotransformation

Le métabolisme hépatique est une voie mineure d'élimination du gefapixant, via l'oxydation et la glucuronidation. Après administration orale de [¹⁴C] gefapixant, 14 % de la dose administrée a été retrouvée sous forme de métabolites dans l'urine et les fèces. Le gefapixant inchangé est le composant majeur du médicament retrouvé dans le plasma (87 %) et chaque métabolite circulant représentait moins de 10 % de la radioactivité totale détectée.

Élimination

L'excrétion rénale est la principale voie d'élimination du gefapixant, à la fois via la filtration rénale passive et les mécanismes de transport actif. Le gefapixant est retrouvé dans l'urine sous forme inchangée (~64 %) ou sous forme de métabolites (~12 %), et le reste est retrouvé dans les fèces sous forme inchangée (~20 %) ou sous forme de métabolites (~2 %). On estime que la sécrétion rénale active représente ≤ 50% de l'élimination totale. *In vitro*, le gefapixant est un substrat des transporteurs MATE1, MATE2K, P-gp et BCRP. Le gefapixant a une demi-vie terminale ($t_{1/2}$) de 6 à 10 heures.

Populations particulières

Insuffisance rénale

L'excrétion rénale est la principale voie d'élimination du gefapixant. Une insuffisance rénale légère ou modérée (DFGe ≥ 30 mL/minute/1,73 m²) n'a pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au gefapixant.

Lors d'une analyse de pharmacocinétique de population portant sur des patients présentant une toux chronique réfractaire ou inexplicée, les prévisions indiquaient une augmentation des valeurs moyennes d'ASC et de C_{max} du gefapixant de respectivement 89 % et 54 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/minute/1,73 m²) par rapport aux patients présentant une fonction rénale normale. Pour maintenir des expositions systémiques similaires à celles des patients avec une fonction rénale normale, une adaptation de la posologie est recommandée (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Le métabolisme hépatique est une voie d'élimination mineure. Après administration orale, la majeure partie de la dose est retrouvée sous forme inchangée dans l'urine (64 %) et les fèces (20 %). Aucune étude n'a été spécifiquement menée chez les patients insuffisants hépatiques dans la mesure où il est peu probable que l'insuffisance hépatique ait un effet cliniquement significatif sur l'exposition (voir rubrique 4.2).

Effets de l'âge, du poids corporel, du sexe et de l'origine ethnique

Sur la base d'une analyse de pharmacocinétique de population, l'âge, le poids corporel, le sexe et l'origine ethnique n'ont pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du gefapixant.

Interactions médicamenteuses

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du gefapixant

Le métabolisme hépatique est une voie d'élimination mineure du gefapixant, et le potentiel d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives pour le gefapixant en cas de co-administration avec des inhibiteurs ou inducteurs des enzymes cytochrome P450 (CYP) ou uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférase (UGT) est faible.

L'utilisation concomitante d'oméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons, n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du gefapixant.

Sur la base des études *in vitro*, le gefapixant est un substrat des transporteurs d'efflux *Multidrug and toxin extrusion 1* (MATE1), MATE2K, de la glycoprotéine P (P-gp) et de la *breast cancer resistance protein* (BCRP). Lors d'une étude clinique de phase 1, une dose unique de pyriméthamine, un

inhibiteur de MATE1/MATE2K, a augmenté l'ASC du gefapixant de 24 %, une valeur non cliniquement significative, et n'a pas eu d'effet sur la $C_{\max}$ du gefapixant.

Effets du gefapixant sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Sur la base des études *in vitro*, le potentiel du gefapixant pour l'inhibition ou l'induction du CYP est faible et il est donc peu probable que le gefapixant affecte le métabolisme d'autres médicaments par l'intermédiaire du CYP.

In vitro, le gefapixant est un inhibiteur de MATE1, MATE2K et des polypeptides transporteurs d'anions organiques OATP1B1 et OATP1B3. Cependant, le risque d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives via l'inhibition de ces transporteurs est faible en cas d'administration du gefapixant 45 mg deux fois par jour. La pertinence clinique de l'inhibition *in vitro* du transporteur de cations organiques OCT1 par le gefapixant n'a pas été établie. Lors d'une étude clinique de phase 1, des doses multiples de gefapixant 45 mg n'ont pas eu d'effet sur l'exposition de la pitavastatine, un substrat d'OATP1B.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité par administration répétée

Une cristallurie est survenue chez des animaux de laboratoire traités par le gefapixant et il a été confirmé que la majorité des cristaux urinaires était composée de gefapixant.

Lors d'une étude de toxicité par administration répétée de six mois chez le rat, des modifications microscopiques du rein (distension des tubules liée à la présence de matériel cristallin, dégénérescence des cellules épithéliales tapissant les tubules et inflammation de l'interstitium), de l'uretère (dilatation et inflammation) et de la vessie (hyperplasie des cellules de la zone transitionnelle) ont été observées à une exposition 9 fois supérieure à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH).

Lors d'une étude de toxicité par administration orale répétée de neuf mois chez le chien, des cristaux ont été observés dans l'urine et une dégénérescence tubulaire minimale, focale, impliquant des tubules corticaux occasionnels, a été observée au microscope chez un chien mâle à une exposition 35 fois supérieure à celle chez l'homme à la DMRH.

Cancérogénicité

Des études sur la cancérogénicité chez le rat (pendant 2 ans) et la souris transgénique rasH2 (pendant 6 mois) avec le gefapixant n'ont montré aucun signe de potentiel cancérogène (absence de tumeurs liées au traitement) à des expositions jusqu'à 9 fois (rats) et 4 fois (souris) supérieures à l'exposition à la DMRH.

Mutagenèse

Le gefapixant n'a pas été génotoxique dans une batterie de tests *in vitro* ou *in vivo* incluant des essais de mutagenèse microbienne, des essais d'aberration chromosomique dans les lymphocytes du sang périphérique humain et le test du micronoyau *in vivo* chez le rat.

Toxicité sur la reproduction

Lors des études sur la reproduction chez l'animal, l'administration orale du gefapixant à des rates et lapines gestantes au cours de la période d'organogenèse n'a pas entraîné de signes de tératogénicité ou de létalité embryo-fœtale à des expositions (ASC) 6 fois (rates) et 34 fois (lapines) supérieures à l'exposition à la DMRH. Chez le rat, une légère diminution du poids fœtal, qui a été associée à une toxicité maternelle, a été observée à une exposition environ 11 fois supérieure à l'exposition à la DMRH.

Les études chez des rates et lapines gestantes ont montré que le gefapixant passe à travers le placenta chez le fœtus, avec des concentrations plasmatiques fœtales jusqu'à 21 % (rates) et 25 % (lapines) des concentrations maternelles observées au jour 20 de gestation.

Lors d'une étude sur la lactation, le gefapixant a été excrété dans le lait de rates allaitantes après administration orale (jusqu'à 9 fois l'exposition à la DMRH) au jour 10 de lactation ; les concentrations dans le lait étaient 4 fois supérieures aux concentrations plasmatiques maternelles observées 1 heure après l'administration au jour 10 de lactation.

Aucun effet n'a été observé sur la fertilité, l'accouplement ou le développement embryonnaire précoce après administration du gefapixant à des rats mâles et femelles à une exposition jusqu'à 9 fois supérieure à la DMRH.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Silice colloïdale anhydre (E551)
Crospovidone (E1202)
Hypromellose (E464)
Stéarate de magnésium (E470b)
Mannitol (E421)
Cellulose microcristalline (E460)
Fumarate de stéaryle sodique

Pelliculage

Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Triacétine (E1518)
Oxyde de fer rouge (E172)
Cire de carnauba (E903)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes blanc opaque en PVC/PE/PVdC avec film d'operculage en aluminium à enfoncer.
Boîtes de 28, 56 et 98 comprimés pelliculés en plaquettes non prédécoupées (14 comprimés par plaquette) et conditionnements multiples contenant 196 (2 boîtes de 98) comprimés pelliculés en plaquettes non prédécoupées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 septembre 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ETUI****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lyfnua 45 mg, comprimés pelliculés
gefapixant

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 45 mg de gefapixant (sous forme de citrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 comprimés pelliculés
56 comprimés pelliculés
98 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1613/001 (28 comprimés pelliculés)
EU/1/21/1613/002 (56 comprimés pelliculés)
EU/1/21/1613/003 (98 comprimés pelliculés)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Lyfnua 45 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOITE EXTERIEURE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (AVEC BLUE BOX)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lyfnua 45 mg, comprimés pelliculés
gefapixant

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 45 mg de gefapixant (sous forme de citrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Conditionnement multiple : 196 (2 boîtes de 98) comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1613/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Lyfnua 45 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE INTERMEDIAIRE POUR CONDITIONNEMENT MULTIPLE (SANS BLUE BOX)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Lyfnua 45 mg, comprimés pelliculés
gefapixant

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 45 mg de gefapixant (sous forme de citrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

98 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1613/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Lyfnua 45 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOUSOUDÉS**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lyfnua 45 mg, comprimés
gefapixant

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MSD

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient
Lyfnua 45 mg, comprimés pelliculés
gefapixant

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Lyfnua et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lyfnua
3. Comment prendre Lyfnua
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Lyfnua
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Lyfnua et dans quels cas est-il utilisé ?

Lyfnua contient une substance active appelée gefapixant.

Lyfnua est un médicament utilisé chez l'adulte en cas de toux chronique (toux qui dure depuis plus de 8 semaines) et :

- si la toux ne disparaît pas, même après l'utilisation d'autres médicaments ou
- si la cause de la toux est inconnue.

La substance active de Lyfnua, le gefapixant, bloque l'action des nerfs qui déclenchent une toux anormale.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lyfnua

Ne prenez jamais Lyfnua

- si vous êtes **allergique** au gefapixant ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant et pendant que vous prenez Lyfnua si vous :

- êtes **allergique** à des médicaments contenant des sulfamides
- faites de l'**apnée du sommeil**, c'est-à-dire si votre respiration s'arrête et repart pendant votre sommeil
- développez **une infection aiguë des poumons / des voies respiratoires inférieures (par exemple pneumonie ou bronchite)**

- expérimentez **une modification du goût, une perte de goût ou une diminution du goût**, qui persiste même après l'arrêt de Lyfnua.

Enfants et adolescents

Ce médicament ne doit pas être administré à des enfants et adolescents de moins de 18 ans. En effet, ce médicament n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Lyfnua

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

On ignore si Lyfnua peut avoir des effets nocifs sur l'enfant à naître. Par conséquent, il est préférable d'éviter l'utilisation de Lyfnua si vous êtes enceinte.

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Les études chez l'animal ont montré que Lyfnua pouvait passer dans le lait maternel. Un risque pour votre bébé ne peut être exclu. Vous et votre médecin devez décider ensemble si vous devez prendre Lyfnua ou allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez avoir des sensations vertigineuses lorsque vous prenez Lyfnua. Si cela se produit, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas d'outils ou de machines tant que vous ressentez ces sensations vertigineuses.

Lyfnua contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre Lyfnua

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Quelle est la dose à prendre

La dose recommandée de Lyfnua est de :

- un comprimé de 45 mg deux fois par jour.

Adultes ayant des problèmes rénaux

Votre médecin pourra modifier la dose et la fréquence de prise de Lyfnua si :

- vous avez une insuffisance rénale sévère et n'êtes pas dialysé(e)

Comment prendre la dose

Avalez le comprimé entier. Ne pas diviser, écraser ou croquer le comprimé.

Vous pouvez prendre votre comprimé avec ou sans nourriture.

Si vous avez pris plus de Lyfnua que vous n'auriez dû

Si vous avez pris trop de Lyfnua, consultez un médecin ou un pharmacien immédiatement.

Si vous oubliez de prendre Lyfnua

Si vous oubliez de prendre une dose, ne prenez pas la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure prévue.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables éventuels sont :

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- modification du goût (tel que : goût métallique, amer ou salé)
- diminution du goût
- perte du goût

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- avoir envie de vomir (nausées)
- goût différent par rapport à d'habitude
- toux (aggravation, augmentation)
- bouche sèche
- infection des voies respiratoires supérieures (une infection dans la partie supérieure des voies respiratoires y compris le nez et la gorge)
- diarrhée
- douleur dans la bouche ou dans la gorge
- avoir moins d'appétit que d'habitude
- sensations vertigineuses
- douleur abdominale haute (ventre)
- indigestion
- sensation inhabituelle dans la bouche (par exemple, sensation de picotements ou de fourmillements)
- baisse de sensation dans la bouche
- augmentation de la production de salive
- insomnie (difficulté à dormir)
- maux de tête

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- calculs dans la vessie, les voies urinaires ou les reins

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Lyfnua

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le blister et la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou présente des signes d'altération.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Lyfnua

La substance active est le gefapixant. Chaque comprimé pelliculé contient 45 mg de gefapixant (sous forme de citrate).

Les autres composants sont : silice (colloïdale anhydre) (E551), crospovidone (E1202), hypromellose (E464), stéarate de magnésium (E470b), mannitol (E421), cellulose microcristalline (E460), fumarate de stéaryle sodique. Les comprimés sont pelliculés avec un pelliculage contenant les composants suivants : hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), triacétine (E1518) et oxyde de fer rouge (E172). Les comprimés sont polis avec de la cire de carnauba (E903).

Comment se présente Lyfnua et contenu de l'emballage extérieur

Lyfnua se présente sous la forme d'un comprimé rose, de forme ronde et convexe, portant la mention 777 gravée sur une face et lisse sur l'autre face.

Lyfnua est conditionné sous plaquettes opaques blanches en PVC/PE/PVdC avec opercule en aluminium à enfoncer.

Lyfnua est disponible en boîtes de 28, 56 et 98 comprimés pelliculés en plaquettes non prédécoupées (14 comprimés par plaquette) et en conditionnements multiples contenant 196 (2 boîtes de 98) comprimés pelliculés en plaquettes non prédécoupées.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

MSD France
Тél: +33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

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

Ireland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>