

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lyfnua 45 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha gefapixant citrate ekwivalenti għal 45 mg ta' gefapixant.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Pillola roża, ta' 10 mm, tonda u konvessa, imnaqqxa b'"777" fuq naħa waħda u mingħajr marki fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Lyfnua huwa indikat għat-trattament ta' soġġha kronika li ma tirrispondix għat-trattament jew li ma jkollhiex spegazzjoni fl-adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' gefapixant hija pillola waħda ta' 45 mg li tittiehed mill-ħalq darbtejn kuljum mal-ikel jew mingħajru.

Doża maqbuża

Il-pazjenti għandu jingħatalhom parir li jekk jinsew jiehdu doża, huma għandhom jaqbzu d-doża li nsew jiehdu u jmorru lura għall-iskeda regolari tas-soltu. Il-pazjenti m'għandhomx jirdupjaw id-doża li jkun imiss jew jiehdu aktar mid-doża ordnatha lilhom.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (età ta' ≥ 65 sena)

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża għal pazjenti anzjani (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Gefapixant huwa magħruf li jitneħħa b'mod sostanzjali mill-kliwi. Minħabba li pazjenti anzjani huma aktar probabbli li jkollhom funzjoni tal-kliwi mnaqqsa, ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi għal gefapixant jista' jkun akbar f'dawn il-pazjenti. Għandu jkun hemm attenzjoni bil-frekwenza tal-ġoti tad-doži tal-bidu.

Indeboliment tal-kliewi

Huwa meħtieġ aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (eGFR < 30 mL/minuta/1.73 m²) li ma jkunux jeħtieġu dijaliżi. Id-doża għandha titnaqqas għal pillola waħda ta' 45 mg li tittiehed darba kuljum.

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi (eGFR ≥ 30 mL/minuta/1.73 m²). Mhijiex disponibbli *data* suffiċjenti f'pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju li jeħtieġu d-dijaliżi biex isiru rakkomandazzjonijiet dwar l-għoti tad-doża (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma ġewx studjati pazjenti b'indeboliment tal-fwied. Madankollu, minhabba li l-metabolizmu fil-fwied huwa rotta minuri ta' eliminazzjoni ta' gefapixant, ma huwa rakkomandat l-ebda aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Lyfnua fil-popolazzjoni pedjatrika (età ta' inqas minn 18-il sena) għall-indikazzjoni ta' sogħla kronika li ma tirrispondix għat-trattament jew mingħajr spjegazzjoni.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Il-pilloli għandhom jinbelgħu shaħ u jistgħu jittiehdu mal-ikel jew mingħajru. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex ma jkissrux, ma jfarrkux u ma jomghodux il-pilloli.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Apnea ostruttiva waqt l-irqad

F'pazjenti b'apnea ostruttiva moderata sa severa waqt l-irqad (OSA, *obstructive sleep apnoea* n=19) li ma kinux qed jużaw pressjoni pożittiva għall-passaġġ tan-nifs (PAP, *positive airway pressure*), gefapixant 180 mg kuljum fil-ħin tal-irqad kien assoċjat ma' medja aktar baxxa ta' SaO₂ u proporzjon medju ogħla ta' żmien b'SaO₂ < 90% fl-istadji kollha tal-irqad meta mqabbel ma' placebo. Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet għall-użu ta' 45 mg gefapixant darbtejn kuljum f'pazjenti b'sogħla kronika li ma tirrispondix għat-trattament (RCC, *refractory chronic cough*) jew sogħla kronika li ma jkollhiex spegazzjoni (UCC, *unexplained chronic cough*) b'komorbidità ta' OSA mhijiex magħrufa. Għal pazjenti b'OSA, għandu jitqies trattament xieraq għal OSA qabel il-bidu tat-trattament b'gefapixant.

Sensittività eċċessiva

Gefapixant fih parti sulphonamide iżda huwa meqjus bħala non-sulphonylarylamine. Gefapixant ma ġiex studjat f'pazjenti bi storja ta' sensittività eċċessiva għal sulphonamide, għalhekk, ma tistax tiġi eskluża sensittività eċċessiva inkroċjata ma' sensittività eċċessiva għal sulphonamide. Gefapixant għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti b'sensittività eċċessiva għal sulphonamides.

Infezzjoni akuta fil-parti t'isfel tal-apparat tan-nifs

It-trattament b'gefapixant għandu jiġi evalwat u individwalizzat f'pazjenti li jiżviluppaw infezzjoni akuta fil-parti t'isfel tal-apparat tan-nifs (ara sezzjoni 5.1).

Reazzjonijiet avversi marbuta mas-sens tat-togħma

Reazzjonijiet avversi marbuta mas-sens tat-togħma ġew irrappurtati b'mod komuni hafna fl-istudji kliniċi. Fil-parti kbira tal-pazjenti, dawn ir-reazzjonijiet avversi għaddew malajr wara l-waqfien ta' gefapixant (żmien medjan ta' 5 ijiem). Fi ftit pazjenti, dawn ir-reazzjonijiet ippersistew għal aktar minn sena wara l-waqfien (ara sezzjoni 4.8).

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Abbażi ta' studji *in vitro* (ara sezzjoni 5.2), saru studji kliniċi rilevanti ta' interazzjoni u ma ġew identifikati l-ebda interazzjonijiet ta' sinifikat kliniku.

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' gefapixant f'nisa tqal. Studji fl-annimali ma jurux effetti hżiena diretti jew indiretti rigward l-effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Bħala prekawzjoni, hu preferribli li tevita l-użu ta' Lyfnua waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni.

Treddigh

Data farmakodinamika/tossikoloġika disponibbli mill-annimali uriet li kien hemm eliminazzjoni ta' gefapixant fil-halib tas-sider (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhux eskluż.

Għandha tittiehed deċiżjoni jekk jitwaqqafx it-treddigh jew titwaqqafx it-terapija b'Lyfnua wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

Ma hija disponibbli l-ebda *data* fil-bnedmin dwar l-effett ta' gefapixant fuq il-fertilità. Fil-firien, ma kien hemm l-ebda effett fuq it-tgħammir jew il-fertilità bi trattament b'gefapixant (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Gefapixant m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. F'każijiet individwali, jista' jsehh sturdament wara l-għoti ta' gefapixant li jista' jinfluwenza l-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod frekwenti kienu disgewżja (41%), agewżja (15%), u ipogewżja (11%).

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella

Is-sigurtà ta' gefapixant giet evalwata f'żewġ studji kliniċi ta' fażi III (COUGH-1 u COUGH-2) li kienu jinkludu total ta' 1,369 pazjent ittrattati b'gefapixant (15 mg jew 45 mg darbtejn kuljum) (ara sezzjoni 5.1). It-tul ta' żmien ta' esponiment għal gefapixant kien ta' 52 ġimgħa.

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati b'gefapixant miksuba minn studji kliniċi huma elenkati fit-tabella taħt skont il-klassi tas-sistemi u tal-organi tal-MedDRA u l-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), u rari ħafna ($< 1/10,000$).

Tabella 1: Reazzjonijiet avversi

Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni	Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni	Nuqqas t'aptit
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna	Disġewżja*, Agewżja, Ipogewżja
Komuni	Disturb fit-togħma, Sturdament
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni	Sogħla**, Uġiġħ fil-ħalq u fil-faringi
Disturbi gastrointestinali	
Komuni	Nawsja, Dijarea, Ħalq xott, Ħruġ eċċessiv ta' bżieq, Uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-addome, Dispepsja, Ipoestesija fil-ħalq, Parestesija fil-ħalq
Disturbi psikjatriċi	
Komuni	Insomnja
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	
Mhux komuni	Ġebbla fl-awrina, Nefrolitjażi, Ġebbla fil-bużżejqa tal-awrina

*Disġewżja giet irrappurtata b'mod komuni bħala togħma morra, togħma ta' metall jew togħma mielħa.

**Sogħla tinkludi rapporti ta' sogħla li 'tmur għall-agħar', 'tihrax', 'tiżdied', jew 'żieda'.

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi marbuta mat-togħma

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti b'reazzjonijiet avversi marbuta mat-togħma (disġewżja, agewżja, ipogewżja u disturb fit-togħma) kellhom il-bidu tar-reazzjonijiet avversi fi żmien 9 ijiem minn meta bdew gefapixant; il-biċċa l-kbira kienu ħfief (65%) sa moderati (32%) fil-qawwa tagħhom. Fejtan tar-reazzjonijiet avversi marbuta mat-togħma seħħ f'96% tal-pazjenti b'25% jirrappurtaw fejtan mal-aħħar doża jew qabel l-aħħar doża ta' gefapixant. Ir-reazzjonijiet avversi marbuta mat-togħma ppersistew għal aktar minn sena wara l-waqfien f'1.6% (7/447) tal-pazjenti fil-grupp ta' gefapixant u fi 12.8% (6/47) tal-pazjenti fil-grupp tal-placebo. Reazzjonijiet avversi li wasslu għat-twaqqif seħħew

fi 22% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu gefapixant. L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati b'mod frekwenti li wasslu għal waqfien tat-trattament kienu disgewżja (9%) u agewżja (4%).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendix V](#)

4.9 Doża eċċessiva

Fi studju kliniku bi 8 individwi f'saħħithom li ngħataw gefapixant 1,800 mg darbtejn kuljum (40 darba aktar mid-doża rakkommandata fil-bniedem) għal perjodu sa 14-il jum, ġew innutati kristalli magħmulin minn gefapixant fl-awrina tal-parteciċpanti. Ma giet osservata l-ebda xhieda ta' ħsara fil-kliewi jew fis-sistema urinaria.

F'każijiet ta' doża eċċessiva rrappurtati matul l-istudji ta' Fazi III, ma kienu rrappurtati l-ebda avvenimenti avversi.

F'każ ta' doża eċċessiva, immonitorja l-pazjent għal reazzjonijiet avversi u ibda' miżuri xierqa ta' sostenn. Gefapixant jitneħħa b'mod parzjali permezz ta' emodijalisi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Soppressanti oħra tas-sogħla, Kodiċi ATC: R05DB29

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Gefapixant huwa antagonist selettiv tar-riċettur P2X3. Gefapixant għandu wkoll attività kontra r-riċettur tas-sottotip P2X2/3. Ir-riċetturi P2X3 huma kanali tal-joni li jinfethu b'ATP li jinstabu fuq il-fibri C sensorji tan-nerv vagus fl-apparat tan-nifs. Il-fibri C jiġu attivati b'rispons għal infjammazzjoni jew irritanti kimiċi. ATP jiġi rilaxxat miċ-ċelluli tal-mukuża tal-apparat tan-nifs f'kondizzjonijiet ta' infjammazzjoni. L-irbit ta' ATP ekstraċċellulari mar-riċetturi P2X3 jinħass bħala sinjal ta' ħsara mill-fibri C. L-attivazzjoni tal-fibri C, li tinħass mill-pazjent bħala impuls biex jisgħol, tibda' rifless tas-sogħla. Imblokk ta' sinjali mogħtija mill-ATP permezz tar-riċetturi P2X3 inaqqas l-attivazzjoni eċċessiva tan-nervituri tas-sensazzjoni u sogħla eċċessiva kkawżata minn ATP ekstraċċellulari.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja ta' Lyfnua għat-trattament ta' sogħla kronika li ma tirrispondix għat-trattament jew mingħajr spjegazzjoni giet studjata f'żewġ studji ta' 52 ġimgha, b'aktar minn ċentru wieħed, b'għażla arbitrarja, ikkontrollati bi placebo, fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża f'adulti b'sogħla kronika li jew ma rrispondietx għat-trattament inkella ma kellhiex spjegazzjoni. Sogħla kronika li ma tirrispondix għat-trattament (RCC, *refractory chronic cough*) kienet definita bħala sogħla assoċjata ma' kondizzjoni oħra ta' morbidità (eż., aźma, marda ta' rifluss gastroesofagali, jew sindrome ta' sogħla fil-parti ta' fuq tal-apparat tan-nifs) li ppersistiet minkejja trattament xieraq tal-kondizzjoni l-oħra ta' morbidità. Sogħla kronika mingħajr spjegazzjoni (UCC, *unexplained chronic cough*) kienet definita bħala sogħla li ma kinitx assoċjata ma' kondizzjoni oħra ta' morbidità minkejja evalwazzjoni klinika bir-reqqa.

L-oġġettiv primarju taż-żewġ studji ta' Fażi III kien li tiġi stmata l-effikaċja ta' Lyfnua biex inaqqas il-frekwenza tas-soghla f'24 siegħa meta mqabbel ma' placebo. Tnaqqis fil-frekwenza tas-soghla ta' meta l-persuna tkun imqajma u l-kwalità tal-ħajja speċifika għas-soghla kienu oġġettivi sekondarji. Fiż-żewġ studji l-pazjenti ntgħażlu b'mod arbitrarju għal dożi darbtejn kuljum ta' Lyfnua 45 mg, 15 mg, jew placebo. Il-perjodu tal-effikaċja primarja għal COUGH-1 (NCT03449134) kien ta' 12-il ġimgħa segwit minn perjodu ta' estensjoni ta' 40 ġimgħa fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża. Il-perjodu tal-effikaċja primarja għal COUGH-2 (NCT03449147) kien 24 ġimgħa, segwit minn perjodu ta' estensjoni ta' 28 ġimgħa fejn la l-investigaturi u lanqas l-individwi ma kienu jafu liema sustanza qed tintuża.

Pazjenti rreġistrati f'COUGH-1 u COUGH-2 attwalment ma kinux ipejpu, ma kinux fuq inibituri tal-enzima li tikkonverti angiotensin (ACE, *angiotensin converting enzyme*), kienu ġew dijanjostikati b'RCC jew UCC, u kellhom sogħla kronika għal aktar minn sena. Il-parti l-kbira tal-pazjenti kienu nisa (75%), bojod (80%), u mill-Ewropa (53%) b'età medja ta' 58 sena (firxa 19 sa 89) u 7% tal-pazjenti kellhom aktar minn 75 sena. Total ta' 61.5% tal-pazjenti ġew dijanjostikati b'RCC, 38.5% b'UCC, u l-medja tat-tul ta' żmien tas-soghla kronika kienet ta' 11-il sena.

Il-frekwenza tas-soghla

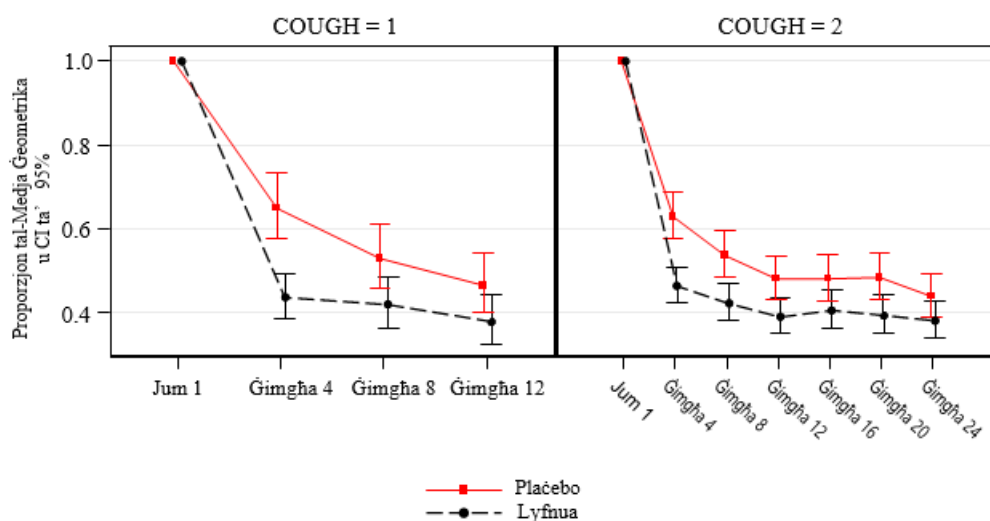
F'COUGH-1 u COUGH-2, pazjenti trattati b'Lyfnua 45 mg darbtejn kuljum urew tnaqqis sinifikanti fil-frekwenza tas-soghla f'24 siegħa meta mqabbla mal-placebo (Tabella 2). It-tnaqqis fil-frekwenza tas-soghla f'24 siegħa ġie osservat sa Ġimgħa 4 u ppersista matul il-perjodu kollu tal-effikaċja primarja (12-il ġimgħa f'COUGH-1 u 24 ġimgħa f'COUGH-2; Figura 1).

Il-grupp ta' gefapixant 15-il mg darbtejn kuljum ma weriex tnaqqis sinifikanti fil-frekwenza tas-soghla f'24 siegħa fiż-żewġ studji.

Tabella 2: Riżultati tal-frekwenza tas-soghla f'24 siegħa għal Lyfnua 45 mg darbtejn kuljum (COUGH-1 u COUGH-2)

	COUGH-1		COUGH-2	
	Lyfnua	Placebo	Lyfnua	Placebo
N	243	243	439	435
Skop Finali Primarju tal-Effikaċja				
Frekwenza tas-Soghla f'24 Siegħa (soghla fis-siegħa)				
Linja bażi (medja geometrika)	18.24	22.83	18.55	19.48
Ġimgħa 12 (COUGH-1) jew Ġimgħa 24 (COUGH-2) (medja geometrika)	7.05	10.33	6.83	8.34
Ġimgħa 12 (COUGH-1) jew Ġimgħa 24 (COUGH-2) (% ta' tnaqqis mil-linja bażi)	-61.35	-54.77	-63.17	-57.19
Tnaqqis meta Mqabbel mal-Placebo (% ta' tnaqqis u CI ta'95%) [†]	-18.52 (-32.76, -1.28)		-13.29 (-24.74, -0.10)	
Valur p	0.036		0.048	
N = Numru ta' parteċipanti inklużi fl-analiżi. CI = <i>Confidence Interval</i> , Intervall ta' Kunfidenza. [†] Il-valuri neqsin fil-linja bażi ġew imputati abbażi tas-sess tal-persuna u r-reġjun, segwiti minn imputazzjoni multipla tad- <i>data</i> nieqsa (m = 50 sett ta' <i>data</i> imputat) għaž-żjarat ta' segwitu kollha bl-użu tat-trattament, is-sess tal-persuna, ir-reġjun u ż-żjarat ta' segwitu l-oħrajn bħala kovarjati. Wara l-imputazzjoni, twettaq mudell ta' analiżi tal-kovarjanza (ANCOVA) fil-punt taż-żmien ta' interess, b'aġġustament għall-kovarjati tat-trattament, il-linja bażi, is-sess tal-persuna, u r-reġjun.				

Figura 1: Analizi tal-frekwenza tas-soghla f'24 Siegha maż-żmien ghal Lyfnua 45 mg darbtejn kuljum (COUGH-1 u COUGH-2)



Kwalità tal-hajja speċifika għas-soghla

COUGH-2 ġie mfassal b'mod speċifiku biex jistma l-impatt ta' Lyfnua imqabbel ma' placebo fuq il-kwalità tal-hajja speċifika għas-soghla kif imkejla mill-Kwestjonarju ta' Leicester dwar is-Soghla (LCQ, *Leicester Cough Questionnaire*) (firxa possibbli ta' punteġġi minn 3 sa 21, b'punteġġi oġhla jindikaw kwalità ta' hajja aħjar). Żieda ta' ≥ 1.3 punti mil-linja bażi fil-punteġġ totali ta' LCQ kienet iddefinita bħala klinikament sinifikanti. F'COUGH-2, il-probabbiltà li wiehed jikseb titjib ta' sinifikat kliniku fil-kwalità tal-hajja speċifika għas-soghla kienet akbar b'mod sinifikanti fil-grupp ta' trattament b'Lyfnua 45 mg milli fil-grupp tal-placebo kif imkejjel f'Gimgħa 24 (ara Tabella 3).

Tabella 3: Kwalità tal-hajja speċifika għas-soghla ghal Lyfnua 45 mg darbtejn kuljum (COUGH-2): proporzjon ta' pazjenti b'żieda ta' ≥ 1.3 punti mil-linja bażi fil-punteġġ totali ta' LCQ f'Gimgħa 24

	Lyfnua	Placebo
N	439	435
Persuni li rrispondew* (%)	75.7	68.1
Stima tal-proporzjon ta' probabbiltà vs. placebo (CI ta' 95%) [†]	1.46 (1.07, 1.99)	
Stima tad-differenza [†] vs. placebo (CI ta' 95%) ^{††}	7.63 (1.34, 13.76)	
Valur p [†]	0.016	

N = Numru ta' individwi b'data disponibbli f'Gimgħa 24.

* Percentwal ta' persuni li rrispondew f'Gimgħa 24. In-numru ta' persuni li rrispondew ġie kkalkulat permezz ta' medja fuq imputazzjonijiet multipli; kien hemm madwar 332 u 296 persuni li rrispondew fil-fergħa ta' Lyfnua u tal-placebo, rispettivament.

CI = *Confidence Interval*, Intervall ta' Kunfidenza. LCQ = *Leicester Cough Questionnaire*, Kwestjonarju ta' Leicester dwar is-Soghla.

[†] Il-valuri neqsin fil-linja bażi ġew imputati abbażi tas-sess tal-persuna u r-regjun, segwiti minn imputazzjoni multipla tad-data nieqsa (m = 50 sett ta' data imputat) għaž-żjarat ta' segwitu kollha bl-użu tat-trattament, is-sess tal-persuna, ir-regjun, u ż-żjarat ta' segwitu l-oħrajn bħala kovarjati. Wara l-imputazzjoni, twettqet rigressjoni loġistika fuq il-punteġġi dikotomizzati fil-punt ta' żmien ta' interess, b'aġġustament għall-kovarjati tat-trattament, il-punteġġ totali (kontinwu) tal-LCQ fil-linja bażi, is-sess tal-persuna, u r-regjun.

^{††} Abbażi tal-metodu bootstrap.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-risultati tal-istudji b'Lyfnua (gefapixant) f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' soġġha mingħajr spjegazzjoni jew soġġha kronika li ma ttrisspondix għat-trattament (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-farmakokinetika ta' gefapixant ġiet studjata f'adulti f'saħħithom u f'adulti b'RCC jew UCC u kienet tixxiebah bejn dawn iż-żewġ popolazzjonijiet. Il-medja tal-AUC fil-plażma u l-oġġla konċentrazzjoni (C_{max} , *peak concentration*) fi stat fiss huma 4,144 ng siegħa/mL u 531 ng/mL bi trattament b'gefapixant 45 mg darbtejn kuljum. Stat fiss jinkiseb fi żmien jumejn, bi proporzjon ta' akkumulazzjoni ta' 1.4 sa 1.5 darbiet.

Assorbiment

Wara għoti mill-ħalq ta' gefapixant, iż-żmien biex jinkisbu l-oġġla konċentrazzjonijiet fil-plażma (T_{max}) varjaw minn siegħa sa 4 sigħat. Iż-żidiet fl-esponiment kienu fi proporzjon mad-doża wara doži multipli sa 300 mg darbtejn kuljum. Il-proporzjon assorbit ta' gefapixant huwa mill-anqas 78%.

Effett tal-ikel

Meta mqabbel ma' kondizzjonijiet ta' sawm, l-għoti ta' doża waħda ta' gefapixant 50 mg mill-ħalq ma' ikla standard b'ammont għoli ta' xaham u kaloriji ma kellha l-ebda effett fuq l-AUC jew is- C_{max} ta' gefapixant.

Distribuzzjoni

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-medja tal-volum evidenti ta' distribuzzjoni fi stat fiss hija stmata bħala 138 L wara l-għoti ta' doża ta' 45 mg mill-ħalq.

In vitro, gefapixant juri rbit baxx mal-proteini tal-plażma (55%) u l-proporzjon tiegħu fid-demem imqabbel ma' dak fil-plażma huwa ta' 1.1. Abbażi ta' studji qabel daww kliniċi, gefapixant għandu penetrazzjoni baxxa fis-CNS.

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu fil-fwied huwa rotta minuri ta' eliminazzjoni ta' gefapixant, u jinvolvi ossidazzjoni u glukuronidazzjoni. Wara għoti mill-ħalq ta' [^{14}C] gefapixant, 14% tad-doża mogħtija ġiet irkuprata bħala metabolit fl-awrina u fl-ippurgar. Gefapixant mhux mibdul huwa l-komponent prinċipali marbut mal-mediċina fil-plażma (87%), u kull metabolit li jiċċirkola huwa responsabbli għal anqas minn 10% tar-radjuattività totali mkejla.

Eliminazzjoni

It-tneħħija mill-kliewi hija r-rotta prinċipali ta' eliminazzjoni ta' gefapixant u tinvolvi kemm il-filtrazzjoni passiva mill-kliewi kif ukoll mekkanizmi attivi ta' trasport. Gefapixant jiġi rkuprat fl-awrina bħala mediċina oriġinali (~64%) jew metaboliti (~12%), u l-kumplement jiġi rkuprat fl-ippurgar bħala mediċina oriġinali (~20%) jew metaboliti (~2%). Sekrezzjoni attiva mill-kliewi hija stmata li hija responsabbli għal $\leq 50\%$ tal-eliminazzjoni totali. *In vitro*, gefapixant huwa sustrat ta' MATE1, MATE2K, P-gp, u t-trasportaturi BCRP. Gefapixant għandu *half-life* ($t_{1/2}$) terminali ta' 6 – 10 sigħat.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

It-tneħħija mill-kliewi hija r-rotta prinċipali ta' eliminazzjoni ta' gefapixant. Indeboliment ħafif jew moderat tal-kliewi ($\text{eGFR} \geq 30 \text{ mL/minuta/1.73 m}^2$) m'għandu l-ebda effett ta' sinifikat kliniku fuq l-esponiment għal gefapixant.

F'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni inkluż pażjenti b'soġġla kronika li ma tirrispondix għat-trattament jew mingħajr spjegazzjoni, il-medja tal-AUC u s-C_{max} ta' gefapixant tbassru li jiżdedu b'89% u 54%, rispettivament, f'pażjenti b'indeboliment sever tal-kliewi ($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/minuta/1.73 m}^2$) mqabbel ma daww b'funzjoni normali tal-kliewi. Biex jinżammu esponimenti sistemici simili għal daww b'funzjoni tal-kliewi normali, huwa rakkomandat aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Il-metaboliżmu fil-fwied huwa rotta minuri ta' eliminazzjoni. Il-parti l-kbira tad-doża mill-ħalq giet irkuprata bħala medikina oriġinali mhux mibdula fl-awrina (64%) jew fl-ippurġar (20%). Ma sarx studju apposta f'individwi b'indeboliment tal-fwied minħabba li indeboliment tal-fwied x'aktarx ma jkollux effett ta' sinifikat kliniku fuq l-esponiment (ara sezzjoni 4.2).

Effetti tal-età, il-piż tal-ġisem, is-sess tal-persuna, l-etniċità, u r-razza

Abbażi ta' analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-età, il-piż tal-ġisem, is-sess tal-persuna, l-etniċità u r-razza m'għandhomx effett ta' sinifikat kliniku fuq il-farmakokinetika ta' gefapixant.

Interazzjonijiet tal-medikina

Effetti ta' prodotti medikinali oħra fuq il-farmakokinetika ta' gefapixant

Il-metaboliżmu fil-fwied huwa rotta minuri għall-eliminazzjoni ta' gefapixant, u l-possibbiltà ta' interazzjonijiet ta' sinifikat kliniku bejn il-medicini għal gefapixant mogħti flimkien ma' inibituri jew indutturi taċ-ċitokrom P450 (CYP) jew enzimi uridine 5'-diphosphoglucuronic acid glucuronosyl transferase (UGT) hija baxxa.

L-użu fl-istess waqt ta' inibitur tal-pompa tal-protons, omeprazole, ma kellu l-ebda effett ta' sinifikat kliniku fuq il-farmakokinetika ta' gefapixant.

Abbażi ta' studji *in vitro*, gefapixant huwa sustrat tat-trasportaturi tal-effluss ta' estrużjoni ta' ħafna medicini u tossini 1 (MATE1, *multidrug and toxin extrusion 1*), MATE2K, glikoproteina P (P-gp, *P-glycoprotein*), u l-proteina ta' reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP, *breast cancer resistance protein*). Fi studju kliniku ta' Fażi 1, doża waħda tal-inibitur ta' MATE1/MATE2K pyrimethamine zied l-AUC ta' gefapixant b'24%, ammont li m'għandux sinifikat kliniku, u m'affettwax s-C_{max} ta' gefapixant.

Effetti ta' gefapixant fuq il-farmakokinetika ta' prodotti medikinali oħra

Abbażi ta' studji *in vitro*, il-possibbiltà li gefapixant jikkawża inibizzjoni jew induzzjoni ta' CYP hija baxxa, u għalhekk x'aktarx gefapixant mhuwiex se jaffettwa il-metaboliżmu medjat minn CYP ta' medicini oħra.

Gefapixant huwa inibitur ta' MATE1, MATE2K, u tat-trasportatur tal-joni organiċi polypeptide 1B1 (OATP1B1, *organic anion-transporting polypeptide 1B1*) u OATP1B3 *in vitro*. Madankollu, ir-riskju ta' interazzjonijiet ta' sinifikat kliniku bejn medikina u oħra permezz ta' inibizzjoni ta' dawn it-trasportaturi għal gefapixant mogħti bid-doża ta' 45 mg darbtejn kuljum hija baxxa. Ir-rilevanza klinika tal-inibizzjoni *in vitro* tat-trasportatur tal-katjoni organiċi 1 (OCT1, *organic cation transporter 1*) permezz ta' gefapixant għadha mhix determinata. Fi studju kliniku ta' Fażi 1, doži multipli ta' gefapixant 45 mg m'affettwawx l-esponiment tas-sustrat ta' OATP1B pitavastatin.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Effett tossiku minn doži ripetuti

Kristallurja seħhet f'annimali tal-laboratorju li nghataw doži ta' gefapixant u ġie kkonfermat li l-parti l-kbira tal-kristalli fl-awrina kienu magħmula minn gefapixant.

Fi studju ta' sitt xhur dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien, ġew osservati bidliet mikroskopiċi fil-kliwi (tubuli minfuħa minhabba l-preżenza ta' materjal kristallin, degenerazzjoni taċ-ċelluli tal-epitelju li jinfurraw it-tubuli u infjammazzjoni tal-interstizzju), fil-ureter (dilatazzjoni u infjammazzjoni) u fil-bużżieqa tal-awrina (iperplasja taċ-ċelluli tranżizzjonali) b'esponimenti li kienu 9 darbiet aktar mill-esponiment fil-bnedmin bid-doża massima rakkomandata għall-bniedem (MRHD, *maximum recommended human dose*).

Fi studju ta' disa' xhur dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti mill-halq fil-klieb, ġew osservati kristalli fl-awrina u ġiet osservata osservazzjoni mikroskopika ta' digenerazzjoni fokali minima tat-tubuli li kultant kienet tinvolvi it-tubuli kortikali f'kelb raġel wiehed b'esponiment ta' 35 darba l-esponiment fil-bnedmin bl-MRHD.

Riskju ta' kanċer

Studji dwar ir-riskju ta' kanċer fil-firien (tul ta' żmien ta' sentejn) u fi ġrieden transġeniċi rasH2 (tul ta' żmien ta' 6 xhur) b'gefapixant ma wrew l-ebda xhieda ta' potenzjal ta' riskju ta' kanċer (l-ebda tumuri marbuta mat-trattament) b'esponimenti sa 9 darbiet aktar (firien) u 4 darbiet aktar (ġrieden) mill-esponimenti bl-MRHD.

Mutaġenesi

Gefapixant ma kellux effett tossiku fuq il-ġeni f'sensiela ta' assaġġi *in vitro* jew *in vivo* inkluż ta' mutaġenesi tal-mikrobi, aberrazzjoni tal-kromosomi f'limfoċiti tad-demem periferali tal-bniedem u fit-test tal-mikronukleju tal-far *in vivo*.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Fi studji dwar ir-riproduzzjoni fl-annimali, l-ghoti ta' gefapixant mill-halq lil firien u fniek tqal matul il-perjodu tal-organogenesi ma wera l-ebda xhieda ta' teratoġeniċità jew letalità fl-embriju u l-fetu b'esponimenti (AUC) li kienu 6 darbiet (firien) u 34 darba (fniek) aktar mill-esponiment bl-MRHD. Tnaqqis żgħir hafna fil-piżijiet tal-fetu tal-far, li kien assoċjat ma' tossiċità fl-omm, ġie osservat b'esponiment ta' madwar 11-il darba l-esponiment bl-MRHD.

Studji f'firien u fniek tqal urew li gefapixant jiġi trasferit għall-fetu mill-plaċenta, b'konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-fetu sa 21% (firien) u 25% (fniek) dik tal-konċentrazzjonijiet tal-omm osservati fil-jum 20 tat-tqala.

Fi studju dwar it-treddiġh, gefapixant tneħħa fil-halib ta' firien li kienu qed ireddegħu meta ngħata mill-halq (sa 9 darbiet aktar mill-esponiment bl-MRHD) fil-jum 10 tat-treddiġh, b'konċentrazzjonijiet fil-halib ta' 4 darbiet aktar mill-konċentrazzjonijiet fil-plażma tal-omm osservati siegħa wara d-doża fil-jum 10 tat-treddiġh.

Ma kien hemm l-ebda effetti fuq il-fertilità, l-eżekuzzjoni tat-tgħammir jew l-iżvilupp embrijoniku bikri meta gefapixant ingħata lil firien nisa u rġiel sa 9 darbiet l-esponiment bl-MRHD.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Silica, Collodial Anidru (E551)
Crospovidone (E1202)
Hypromellose (E464)
Magnesium stearate (E470b)
Mannitol (E421)
Microcrystalline cellulose (E460)
Sodium stearyl fumarate

Kisja b'rita

Hypromellose (E464)
Titanium dioxide (E171)
Triacetin (E1518)
Iron oxide aħmar (E172)
Carnauba (xemgħa) (E903)

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott m'għandux bżonn l-ebda kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji bojod opaki tal-PVC/PE/PVdC mgħottijin b'kisja ta' fojl tal-aluminju li toħroġ il-pillola minn ġo fiha billi timbotta.

Pakketti ta' 28, 56 u 98 pillola miksija b'rita f'folji mhux imtaqqba (14-il pillola f'kull kartuna) u pakketti b'ħafna li fihom 196 (2 pakketti ta' 98) pillola miksija b'rita f'folji mhux imtaqqba.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/21/1613/001

EU/1/21/1613/002

EU/1/21/1613/003

EU/1/21/1613/004

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: {JJ xahar SSSS}

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lyfnua 45 mg pilloli miksija b'rita
gefapixant

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 45 mg gefapixant (bħala citrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
98 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/21/1613/001 (28 pillola miksija b'rita)
EU/1/21/1613/002 (56 pillola miksija b'rita)
EU/1/21/1613/003 (98 pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lyfnua 45 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkolli l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHALL-PAKKETT B'HAFNA (BIL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lyfnua 45 mg pilloli miksija b'rita
gefapixant

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 45 mg gefapixant (bħala citrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett b'hafna: 196 (2 pakketti ta' 98) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/21/1613/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lyfnua 45 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TAN-NOFS TAL-PAKKETT B'HAFNA (MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lyfnua 45 mg pilloli miksija b'rita
gefapixant

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 45 mg gefapixant (b'hala citrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

98 pillola miksija b'rita. Komponent ta' pakkett b'hafna, ma jisatx jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/21/1613/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Lyfnua 45 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Lyfnua 45 mg pilloli
gefapixant

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

MSD

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Lyfnua 45 mg pilloli miksija b'rita gefapixant

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Lyfnua u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Lyfnua
3. Kif għandek tiehu Lyfnua
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Lyfnua
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Lyfnua u għalxiex jintuża

Lyfnua fih is-sustanza attiva gefapixant.

Lyfnua huwa mediċina użata fl-adulti għal soġġla kronika (soġġla li ddum aktar minn 8 ġimgħat) u:

- s-soġġla ma tgħaddix anke wara li tuża mediċini oħra jew
- r-raġuni għas-soġġla ma tkunx magħrufa.

Is-sustanza attiva f'Lyfnua, gefapixant, timblokka l-azzjoni tan-nervituri li jikkagunaw soġġla mhux normali.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Lyfnua

Tihux Lyfnua

- jekk inti **allergiku/a** għal gefapixant jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel u waqt li tkun qed tiehu Lyfnua jekk inti:

- **allergiku/a** għal mediċini li fihom sulphonamide
- għandek **apnea waqt l-irqad** – fejn inti tieqaf tiehu n-nifs u terġa' tibda tiehdu waqt li tkun rieqed/da
- tiżviluppa **infezzjoni akuta fil-pulmun / fis-sistema respiratorja tan-naħa t'isfel (eż., pulmonite jew bronkite)**
- ikollok **bidla fil-mod kif jintieghmu l-affarijiet, telf tat-toghma, jew tibda ttieghem inqas**, li tkompli wara li twaqqaf Lyfnua

Tfal u adolexxenti

Tagħtix din il-medicina lil tfal u adolexxenti b'età inqas minn 18-il sena. Dan minhabba li ma gietx studjata f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Lyfnua

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Tqala u treddigh

Mhuwiex magħruf jekk Lyfnua jistax jagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwiela tiegħek. Għalhekk, aħjar tevita l-użu ta' Lyfnua jekk inti tqila.

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Studji fl-animali urew li Lyfnua jista' jgħaddi fil-halib tas-sider tal-bniedem. Ma jistax jiġi eskluż riskju għat-tarbija tiegħek. Inti u t-tabib tiegħek għandkom tiddeċiedu flimkien jekk intix se tiehu Lyfnua jew jekk intix se tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Inti tista' thossok stordut wara li tiehu Lyfnua. Jekk jiġri dan, issuqx u tużax għodod jew magni qabel ma jgħaddilek l-isturdament.

Lyfnua fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Lyfnua

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kemm għandek tiehu

Id-doża rakkomandata ta' Lyfnua hija:

- pillola waħda ta' 45 mg darbtejn kuljum.

Adulti bi problemi fil-kliewi

It-tabib tiegħek jista' jibdel kemm u kif inti tiehu Lyfnua jekk:

- inti għandek insuffiċjenza severa tal-kliewi u mintix fuq id-dijalisi.

Kif għandek tiehdu

Ibla' l-pillola shiħa. Taqsamx, tfarrakx u tomgħodx il-pillola.

Tista' tiehu l-pillola mal-ikel jew mingħajru.

Jekk tiehu Lyfnua aktar milli suppost

Jekk tiehu wisq Lyfnua, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek minnufih.

Jekk tinsa tiehu Lyfnua

Jekk tinsa tiehu doża, aqbez dik id-doża u hu d-doża li jmiss fil-ħin tas-soltu.

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

L-effetti sekondarji possibbli huma:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- bidla fil-mod kif jintieghmu l-affarijiet (bhal: toġhma ta' metall, toġhma morra jew mielha)
- ittiegħem anqas
- telf tat-toġhma

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- thossok imdardar (nawsja)
- l-affarijiet jintieghmu differenti minn qabel
- sogħla (tmur għall-aġġar, tiżdied)
- ħalq xott
- infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs (inkluz fl-immieher u l-gerżuma)
- dijarea
- uġiġħ fil-ħalq jew fil-gerżuma
- thossok anqas bil-ġuħ mis-soltu
- thossok stordut
- uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-addome (żaqq)
- indigestjoni
- thoss xi ħaġa mhux tas-soltu f'ħalqek (eż., sensazzjoni ta' tnefnin jew tingiż)
- telf tas-sens tal-ħass fil-ħalq
- zieda fil-produzzjoni tal-bżieq
- insomnja (diffikultà biex torqod)

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- ġebba fil-bużżieqa tal-awrina, fl-awrina jew fil-kliewi

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħzen Lyfnua

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u l-kartuna wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn l-ebda kondizzjoni ta' ħażna speċjali.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota li l-pakkett għandu xi ħsara jew xi sinjali ta' tbaġħbis.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Lyfnua

Is-sustanza attiva hija gefapixant. Kull pillola miksija b'rita fiha 45 mg gefapixant (bhala citrate). Is-sustanzi l-ohra huma silica (colloidal anidru) (E551), crospovidone (E1202), hypromellose (E464), magnesium stearate (E470b), mannitol (E421), microcrystalline cellulose (E460), sodium stearyl fumarate. Il-pilloli huma miksija b'rita u l-materjal tal-kisja fih is-sustanzi li ġejjin: hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), triacetin (E1518) u ferric oxide aħmar (E172). Il-pilloli huma llustrati bix-xemgħa carnauba (E903).

Kif jidher Lyfnua u l-kontenut tal-pakkett

Lyfnua huwa pillola roża, tonda u konvessa, imnaqqxa b'777 fuq naħa waħda u mingħajr marki fuq in-naħa l-ohra.

Lyfnua huwa disponibbli f'folji bojod tal-PVC/PE/PVdC.

Lyfnua huwa disponibbli f'pakketti li fihom 28, 56 u 98 pillola miksija b'rita f'folji mhux imtaqqba (14-il pillola f'kull kartuna), pakketti b'hafna li fihom 196 (2 pakketti ta' 98) pillola miksija b'rita f'folji mhux imtaqqba.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

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
inform_pt@merck.com

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>