**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informaţii referitoare la siguranţă. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţii adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacţiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lyfnua 45 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conţine gefapixant citrat, echivalent cu gefapixant 45 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimat de culoare roz, de 10 mm, rotund şi convex, marcat cu „777” pe o față şi neted pe cealaltă față.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicaţii terapeutice

Lyfnua este indicat pentru tratamentul tusei cronice refractare sau inexplicabile la adulţi.

### 4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Doza recomandată de gefapixant este de un comprimat de 45 mg, administrat pe cale orală de două ori pe zi, cu sau fără alimente.

*Doza omisă*
În cazul în care omit o doză, pacienţii trebuie instruiţi să renunțe la doza omisă şi să revină la programul obişnuit de administrare. Pacienţii nu trebuie să dubleze doza următoare sau să ia mai mult decât doza prescrisă.

Grupe speciale de pacienți

*Vârstnici (vârsta ≥ 65 ani)*
Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Gefapixant este excretat în proporție substanțială pe cale renală. Deoarece pacienții vârstnici sunt mai susceptibili de a prezenta funcţie renală diminuată, riscul de reacţii adverse asociate cu gefapixant poate fi mai mare la această categorie de pacienţi. Trebuie acordată atenţie la stabilirea frecvenţei iniţiale de administrare a dozelor.

*Insuficienţă renală*
Doza trebuie ajustată la pacienţii cu insuficiență renală severă (rată de filtrare glomerulară

estimată [RFGe] < 30 ml/minut/1,73 $m^2$) care nu necesită dializă. Doza trebuie redusă la un comprimat de 45 mg, administrat o dată pe zi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară sau moderată (RFGe ≥ 30 ml/minut/1,73 $m^2$). În cazul pacienţilor cu boală renală în stadiu terminal care necesită dializă, nu sunt disponibile suficiente date pentru formularea unor recomandări privind dozele (vezi pct. 5.2).

*Insuficiența hepatică*
Pacienţii cu insuficienţă hepatică nu au fost investigaţi. Cu toate acestea, având în vedere că metabolizarea hepatică este o cale minoră de eliminare a gefapixantului, nu se recomandă ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

*Copii și adolescenți*
Lyfnua nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți (cu vârsta sub 18 ani) în indicaţia de tuse cronică refractară sau inexplicabilă.

Mod de administrare

Administrare orală.
Comprimatele trebuie înghiţite întregi şi pot fi administrate cu sau fără alimente. Pacienţii trebuie instruiţi să nu rupă, zdrobească sau mestece comprimatele.

## 4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

## 4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Apnee obstructivă în somn

La pacienţii cu forme moderate până la severe de apnee obstructivă în somn (AOS, n=19) care nu utilizau ventilaţie cu presiune pozitivă (*positive airway pressure*, PAP), gefapixant 180 mg administrat zilnic la ora culcării a fost corelat cu valori medii mai scăzute ale $SaO_2$ şi cu o proporţie medie mai mare de timp cu $SaO_2$ < 90% pe parcursul tuturor etapelor somnului, comparativ cu placebo. Nu se cunoaşte relevanţa clinică a acestor constatări pentru utilizarea gefapixant 45 mg de două ori pe zi la pacienţi cu tuse cronică refractară (TCR) sau tuse cronică inexplicabilă (TCI) şi AOS concomitentă. Pentru pacienţii cu AOS trebuie luat în considerare tratamentul adecvat pentru AOS, înainte de iniţierea tratamentului cu gefapixant.

Hipersensibilitate

Gefapixant conţine o fracţiune sulfonamidică, dar este considerat o non-sulfonilarilamină. Gefapixant nu a fost studiat la pacienţi cu hipersensibilitate la sulfonamidă în antecedente, prin urmare, hipersensibilitatea încrucișată cu hipersensibilitatea la sulfonamidă nu poate fi exclusă. Gefapixant trebuie utilizat cu precauţie la pacienţi cu hipersensibilitate cunoscută la sulfonamide.

Infecție acută a tractului respirator inferior

Tratamentul cu gefapixant trebuie să fie evaluat și individualizat la pacienții care dezvoltă o infecție acută a tractului respirator inferior (vezi pct. 5.1).

Reacții adverse legate de percepţia gustativă

Reacțiile adverse legate de percepţia gustativă au fost foarte frecvent raportate în studiile clinice. La majoritatea pacienților, aceste reacții adverse s-au remis la scurt timp după întreruperea tratamentului cu gefapixant (timpul median 5 zile). La câțiva pacienți, aceste reacții au persistat mai mult de un an de la întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.8).

Excipienţi

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu”.

## 4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Pe baza studiilor *in vitro* (vezi pct. 5.2), au fost efectuate studii clinice relevante privind interacţiunile şi nu au fost identificate interacţiuni semnificative clinic.

Copii şi adolescenţi

Au fost efectuate studii privind interacţiunile numai la adulţi.

## 4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

Nu există date provenite din utilizarea gefapixantului la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidenţiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauţie, este de preferat să se evite utilizarea Lyfnua în timpul sarcinii şi la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive.

Alăptarea

Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidenţiat excreţia gefapixantului în lapte (vezi pct. 5.3).
Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuţi/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abţine de la tratamentul cu Lyfnua, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date cu privire la efectul gefapixantului asupra fertilităţii la om. La şobolani, nu s-a înregistrat niciun efect al tratamentului cu gefapixant asupra capacităţii de reproducere sau asupra fertilităţii (vezi pct. 5.3).

## 4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Gefapixant nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazuri individuale, poate apărea ameţeală după administrarea de gefapixant, care poate influenţa capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

## 4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate au fost disgeuzia (41%), ageuzia (15%) şi hipogeuzia (11%).

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Siguranţa gefapixantului a fost evaluată în două studii clinice de fază 3 (COUGH-1 şi COUGH-2) cu durata de 52 săptămâni, care au înrolat, în total, 1 369 pacienţi cu TCR sau TCI cărora li s-a administrat gefapixant (15 mg sau 45 mg de două ori pe zi) (vezi pct. 5.1). Siguranța a fost susținută prin două studii clinice de fază 3b cu durata de 12 săptămâni. Aceste studii au înrolat suplimentar

391 pacienți cu TCR sau TCI cărora li s-a administrat gefapixant (45 mg de două ori pe zi), între care 185 paciente femei cu incontinență urinară de efort indusă de tuse (IUE-T).

Reacțiile adverse raportate la gefapixant, obținute din studiile clinice, sunt enumerate în tabelul de mai jos conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de frecvenţă. Frecvenţele sunt definite astfel: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 şi <1/10), mai puţin frecvente (≥1/1 000 şi <1/100), rare (≥1/10 000 şi <1/1 000) şi foarte rare (<1/10 000).

**Tabelul 1: Reacţii adverse**

| **Clasă de aparate, sisteme şi organe** | **Reacţii adverse** |
|---|---|
| **Infecții și infestări** | |
| Frecvente | Infecții la nivelul tractului respirator superior |
| **Tulburări metabolice și de nutriție** | |
| Frecvente | Apetit alimentar scăzut |
| **Tulburări ale sistemului nervos** | |
| Foarte frecvente | Disgeuzie*,<br>Ageuzie,<br>Hipogeuzie |
| Frecvente | Tulburări ale percepţiei gustative,<br>Amețeală,<br>Cefalee† |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale** | |
| Frecvente | Tuse‡,<br>Durere orofaringiană |
| **Tulburări gastro-intestinale** | |
| Frecvente | Greață,<br>Diaree,<br>Xerostomie,<br>Hipersecreţie salivară,<br>Durere la nivelul abdomenului superior,<br>Dispepsie,<br>Hipoestezie orală,<br>Parestezie orală |
| **Tulburări psihice** | |
| Frecvente | Insomnie |
| **Tulburări renale şi ale căilor urinare** | |
| Mai puţin frecvente | Calculoză urinară,<br>Nefrolitiază,<br>Calculoză vezicală |

*Disgeuzia a fost raportată frecvent ca gust amar, gust metalic sau gust sărat.
†Cefaleea a fost raportată într-un studiu clinic de fază 3b la paciente femei cu IUE-T.
‡Tusea include raportări privind „agravarea", „exacerbarea", „intensificarea" tusei sau tuse „intensificată".

Descrierea reacţiilor adverse selectate

*Reacţii adverse legate de percepţia gustativă*
La majoritatea pacienţilor cu reacţii adverse legate de percepţia gustativă (disgeuzie, ageuzie, hipogeuzie şi tulburare a gustului), acestea au debutat în primele 9 zile de la începerea tratamentului cu gefapixant; în majoritate, au fost uşoare (65%) până la moderate (32%) ca intensitate. Rezoluţia reacţiilor adverse legate de percepţia gustativă a fost înregistrată la 96% dintre pacienţi, 25% raportând rezoluţia odată cu sau înainte de administrarea ultimei doze de gefapixant. Reacţiile adverse legate de percepţia gustativă au persistat mai mult de un an de la întreruperea tratamentului la 1,6% (7/447) dintre pacienţii din grupul de tratament cu gefapixant și la 12,8% (6/47) dintre pacienţii din grupul cu administrare de placebo. Reacţiile adverse care au determinat întreruperea tratamentului au survenit la 22% dintre pacienţii cărora li s-a administrat gefapixant. Reacţiile adverse cel mai frecvent raportate care au condus la întreruperea tratamentului au fost disgeuzia (9%) şi ageuzia (4%).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

### 4.9 Supradozaj

În cadrul unui studiu clinic care a inclus 8 subiecţi sănătoşi cărora li s-a administrat gefapixant în doză de 1 800 mg de două ori pe zi (de 40 ori mai mare decât doza recomandată la om) timp de până la 14 zile, au fost depistate cristale compuse din gefapixant în urina participanţilor. Nu au fost observate dovezi de afectare a sistemului renal sau urinar.

În cazurile de supradozaj raportate în studiile de fază 3, nu au fost semnalate evenimente adverse.

În eventualitatea unui supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru a detecta apariţia reacţiilor adverse şi trebuie instituite măsuri de susţinere adecvate. Gefapixant este eliminat parţial prin hemodializă.

## 5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antitusive, codul ATC: R05DB29

Mecanism de acţiune

Gefapixant este un antagonist selectiv al receptorului P2X3. Gefapixant are, de asemenea, activitate împotriva subtipului de receptor P2X2/3. Receptorii P2X3 sunt canale ionice dependente de ATP, prezente pe fibrele senzoriale C ale nervului vag de la nivelul căilor respiratorii. Fibrele C sunt activate ca răspuns la inflamaţie sau agenţi chimici iritanţi. În condiţii de inflamaţie, ATP este eliberat din celulele de la nivelul mucoasei căilor respiratorii. Legarea ATP-ului extracelular de receptorii P2X3 este percepută de fibrele C ca semnalizând un proces lezional. Activarea fibrelor C, resimţită de pacient ca nevoie imperativă de a tuşi, iniţiază reflexul de tuse. Blocarea semnalizării ATP prin intermediul receptorilor P2X3 reduce activarea neurosenzorială excesivă şi accesele de tuse excesive induse de ATP extracelular.

Eficacitate şi siguranţă clinică

*Studii privind tusea cronică refractară sau inexplicabilă care evaluează frecvenţa obiectivă a tusei*

Eficacitatea Lyfnua pentru tratamentul tusei cronice refractare sau inexplicabile a fost studiată în două studii clinice multicentrice, randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, cu durata de 52 săptămâni, efectuate la adulţi cu tuse cronică, fie refractară la tratament, fie inexplicabilă. Tusea cronică refractară (TCR) a fost definită ca tuse asociată cu o afecţiune concomitentă (de exemplu, astm bronşic, boală de reflux gastro-esofagian sau sindrom tusigen al căilor respiratorii superioare) care a persistat în pofida tratamentului corespunzător al comorbidităţii. Tusea cronică inexplicabilă (TCI) a fost definită ca tuse ce nu a putut fi asociată cu prezenţa unei afecţiuni concomitente, în pofida unei evaluări clinice riguroase.

Obiectivul principal al ambelor studii de fază 3 a fost evaluarea eficacităţii Lyfnua în reducerea frecvenţei acceselor de tuse în decurs de 24 ore, comparativ cu placebo. Reducerea frecvenţei acceselor de tuse în starea de veghe şi calitatea vieţii în contextul tusei au fost obiective secundare. În ambele studii, pacienţii au fost randomizaţi pentru a li se administra de două ori pe zi doze de Lyfnua 45 mg, 15 mg, sau placebo. Perioada principală de evaluare a eficacităţii pentru studiul

COUGH-1 (NCT03449134) a fost de 12 săptămâni, fiind urmată de o perioadă de extensie în regim orb de 40 săptămâni. Perioada principală de evaluare a eficacităţii pentru studiul COUGH-2 (NCT03449147) a fost de 24 săptămâni, fiind urmată de o perioadă de extensie în regim orb de 28 săptămâni.

Pacienţii înrolaţi în studiile COUGH-1 şi COUGH-2 erau nefumători la momentul respectiv, nu urmau tratament cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), erau diagnosticaţi cu TCR sau TCI şi prezentau tuse cronică de mai mult de 1 an. Majoritatea pacienţilor erau femei (75%), de rasă caucaziană (80%) şi din Europa (53%), cu vârsta medie de 58 ani (interval 19 până la 89 ani) şi 7% dintre pacienţi aveau vârsta peste 75 ani. În total, 61,5% dintre pacienţi erau diagnosticaţi cu TCR, 38,5% cu TCI şi durata medie de persistenţă a tusei cronice era de 11 ani.

*Frecvenţa acceselor de tuse*
În studiile COUGH-1 şi COUGH-2, pacienţii trataţi cu Lyfnua în doză de 45 mg de două ori pe zi au prezentat o reducere semnificativă a frecvenţei acceselor de tuse în decurs de 24 ore, comparativ cu placebo (Tabelul 2). Reducerea frecvenţei acceselor de tuse în decurs de 24 ore a fost observată până în săptămâna 4 şi a persistat pe parcursul întregii perioade principale de evaluare a eficacităţii (12 săptămâni în studiul COUGH-1 şi 24 săptămâni în studiul COUGH-2; Figura 1).

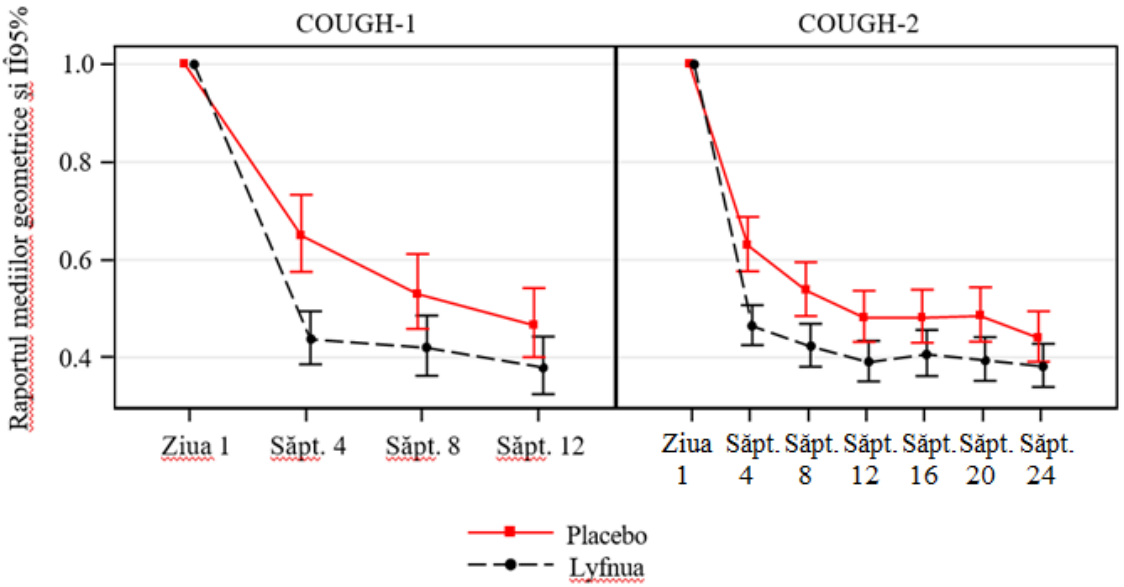
În grupul tratat cu doza de gefapixant de 15 mg de două ori pe zi nu s-a demonstrat o reducere semnificativă a frecvenţei acceselor de tuse în decurs de 24 ore în niciunul dintre studii.

**Tabelul 2: Rezultatele privind frecvența acceselor de tuse în decurs de 24 ore pentru Lyfnua 45 mg de două ori pe zi (COUGH-1 și COUGH-2)**

| | COUGH-1 | | COUGH-2 | |
|---|---|---|---|---|
| | Lyfnua | Placebo | Lyfnua | Placebo |
| N | 243 | 243 | 439 | 435 |
| **Criteriul final principal de evaluare a eficacităţii** | | | | |
| **Frecvenţa acceselor de tuse în interval de 24 ore (accese de tuse pe oră)** | | | | |
| Valoarea iniţială (medie geometrică) | 18,24 | 22,83 | 18,55 | 19,48 |
| Săptămâna 12 (COUGH-1) sau săptămâna 24 (COUGH-2) (medie geometrică) | 7,05 | 10,33 | 6,83 | 8,34 |
| Săptămâna 12 (COUGH-1) sau săptămâna 24 (COUGH-2) (reducere procentuală % faţă de valoarea iniţială) | -61,35 | -54,77 | -63,17 | -57,19 |
| Reducerea comparativ cu placebo (reducere procentuală % şi IÎ 95%)† | -18,52 (-32,76; -1,28) | | -13.29 (-24,74; -0,10) | |
| Valoarea p | 0,036 | | 0,048 | |

N = numărul participanţilor incluşi în analiză. IÎ = interval de încredere.
†Valorile iniţiale lipsă au fost imputate în funcție de sex și regiune, urmată de imputarea multiplă a datelor lipsă (m = 50 seturi de date imputate) pentru toate vizitele de urmărire, folosind tratamentul, sexul, regiunea și celelalte vizite de urmărire ca și covariabile. După imputare, a fost efectuată o analiză a modelului de covarianță (ANCOVA) la momentul de interes, cu ajustare pentru covariabilele privind tratamentul, valoarea iniţială, sexul și regiunea.

**Figura 1: Analiza în timp a frecvenţei acceselor de tuse în decurs de 24 ore pentru Lyfnua 45 mg de două ori pe zi (COUGH-1 şi COUGH-2)**




*Calitatea vieţii în contextul tusei*
COUGH-2 a fost special conceput pentru a evalua impactul tratamentului cu Lyfnua asupra calităţii vieţii în contextul tusei, în comparaţie cu placebo, măsurat prin intermediul chestionarului Leicester pentru tuse (*Leicester Cough Questionnaire*, LCQ) (interval posibil de variaţie a scorurilor de la 3 la 21, scorurile mai mari indicând o mai bună calitate a vieţii). O creştere a scorului total LCQ ≥ 1,3 puncte faţă de valoarea iniţială a fost definită drept semnificativă clinic. În studiul COUGH-2, probabilitatea de a prezenta o îmbunătăţire semnificativă clinic a calităţii vieţii în contextul tusei a fost semnificativ superioară în grupul de tratament cu Lyfnua 45 mg, faţă de grupul în care s-a administrat placebo, conform evaluării din săptămâna 24 (vezi Tabelul 3).

**Tabelul 3: Calitatea vieții în contextul tusei pentru Lyfnua 45 mg de două ori pe zi (COUGH-2): proporția de pacienți cu creștere ≥ 1,3 puncte față de valoarea inițială a scorului total LCQ la săptămâna 24**

| | Lyfnua | Placebo |
|---|---|---|
| N | 439 | 435 |
| Pacienţi cu răspuns* (%) | 75,7 | 68,1 |
| Raportul estimat al probabilităţilor comparativ cu placebo (IÎ 95%)† | 1,46 (1,07; 1,99) | |
| Diferența† estimată comparativ cu placebo (IÎ 95%)†† | 7,63 (1,34; 13,76) | |
| Valoarea p† | 0,016 | |

N = numărul subiecţilor cu date disponibile în săptămâna 24.
* Procentul pacienţilor cu răspuns în săptămâna 24. Numărul pacienţilor cu răspuns a fost calculat prin determinarea unei medii utilizând mai multe imputări; au fost aproximativ 332 și, respectiv, 296 pacienţi cu răspuns în brațul de tratament cu Lyfnua și, respectiv, în brațul în care s-a administrat placebo.
IÎ = interval de încredere. LCQ = chestionarul Leicester pentru tuse (*Leicester Cough Questionnaire*).
† Valorile inițiale lipsă au fost imputate în funcție de sex și regiune, urmată de imputarea multiplă a datelor lipsă (m = 50 seturi de date imputate) pentru toate vizitele de urmărire, folosind tratamentul, sexul, regiunea și celelalte vizite de urmărire ca și covariabile. După imputare, regresia logistică a fost efectuată pe scorurile dihotomizate la momentul de interes, cu ajustare pentru covariabilele privind tratamentul, scorul total inițial (continuu) al LCQ, sexul și regiunea.
††Bazat pe metoda bootstrap.

*Studiu privind tusea cronică refractară sau inexplicabilă cu debut recent care evaluează rezultatele raportate de pacient.*

Eficacitatea Lyfnua la adulții cu TCR sau TCI cu debut recent a fost evaluată într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (NCT04193202). Debutul recent este definit ca având TCR sau TCI timp de > 8 săptămâni, dar < 12 luni.

Obiectivul principal al studiului a fost să demonstreze eficacitatea Lyfnua în ameliorarea tusei care afectează sănătatea și calitatea vieții, măsurată ca modificare față de valoarea inițială a scorului total LCQ la 12 săptămâni. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra de două ori pe zi doze de Lyfnua 45 mg sau placebo.

Pacienții înrolați în studiu erau nefumători la momentul respectiv, nu urmau tratament cu inhibitori ai ECA, erau diagnosticați cu TCR sau TCI, aveau un scor de ≥ 40 mm pe scala analog vizuală (SAV) pentru severitate a tusei și aveau tuse cronică de < 12 luni. Majoritatea pacienților erau de sex feminin (65%), de rasă caucaziană (72%) și din Europa (59%), cu vârsta medie de 53 ani (interval: 18 până la 83 ani). În total, 70,8% dintre pacienți erau diagnosticați cu TCR, 29,2% cu TCI, iar durata medie de persistență a tusei cronice era de 7,2 luni.

*Calitatea vieții în contextul tusei*
Pacienții cărora li s-a administrat Lyfnua 45 mg de două ori pe zi au avut o îmbunătățire semnificativ mai mare a scorului total LCQ față de valoarea inițială, comparativ cu placebo în săptămâna 12 (Tabelul 4).

**Tabelul 4: Analiza scorului total LCQ pentru Lyfnua 45 mg de două ori pe zi**

| **Tratament** | **N** | **Valoarea inițială media (DS)** | **Săptămâna 12 media (DS)** | **Modificarea față de valoarea inițială media LS (IÎ 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) |
| Diferența dintre tratamente | | Diferența estimată și (IÎ 95%) | | Valoarea p |
| Lyfnua comparativ cu placebo | | 0,75 (0,06; 1,44) | | 0,034 |

N = numărul participanților incluși în analiză. IÎ = interval de încredere. DS = deviația standard.
LCQ = chestionarul Leicester pentru tuse (*Leicester Cough Questionnaire*). LS = cele mai mici pătrate
*Calculată ca (săptămâna 12-valoarea inițială)/valoarea inițială și pe baza modelului de analiză longitudinală a covarianței, care constă în modificarea scorului total LCQ față de valoarea inițială la fiecare vizită ulterioară celei inițiale (până în săptămâna 12), ca răspuns. Modelul include termeni pentru tratament, vizită, evaluarea tratamentului în funcție de vizită, sex și valoarea inițială a scorului total LCQ.

Copii şi adolescenţi

Agenţia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Lyfnua la toate subgrupele de copii şi adolescenţi în tratamentul tusei cronice refractare sau inexplicabile (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

## 5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Farmacocinetica gefapixantului a fost studiată la adulţi sănătoşi şi la adulţi cu TCR sau TCI şi a fost similară la cele două populaţii. Valorile medii ale ASC plasmatice şi ale concentraţiei plasmatice maxime ($C_{max}$) la starea de echilibru sunt de 4 144 ng·oră/ml şi de 531 ng/ml, în contextul tratamentului cu gefapixant 45 mg de două ori pe zi. Starea de echilibru a fost atinsă în decurs de 2 zile, raportul de acumulare fiind de 1,4 până la 1,5 ori.

Absorbţie

După administrarea pe cale orală a gefapixantului, timpul până la atingerea concentraţiilor plasmatice maxime ($T_{max}$) a variat între 1 şi 4 ore. Creşterile expunerii sunt proporţionale cu doza în urma administrării mai multor doze de până la 300 mg de două ori pe zi. Fracţia absorbită de gefapixant este de minimum 78%.

*Efectul alimentelor*
Comparativ cu administrarea în condiţii de repaus alimentar, administrarea pe cale orală a unei singure doze de gefapixant de 50 mg în timpul unei mese standard bogate în grăsimi şi având conţinut caloric ridicat nu a avut niciun efect asupra ASC sau $C_{max}$ de gefapixant.

Distribuţie

Pe baza analizelor farmacocinetice populaţionale, valoarea medie a volumului aparent de distribuţie, la starea de echilibru, este estimată a fi de 138 l, după administrarea pe cale orală a unei doze de 45 mg.

*In vitro*, gefapixant se leagă în proporţie scăzută de proteinele plasmatice (55%) şi raportul sânge/plasmă este de 1,1. Pe baza studiilor preclinice, gefapixantul are capacitate scăzută de penetrare la nivelul SNC.

Metabolizare

Metabolizarea hepatică este o cale minoră de eliminare a gefapixantului, implicând oxidarea şi glucuronoconjugarea. După administrarea pe cale orală a gefapixantului marcat [$^{14}$C], 14% din doza administrată a fost recuperată sub formă de metaboliţi din urină şi materii fecale. Gefapixantul nemodificat este componenta medicamentoasă majoră din plasmă (87%) şi fiecare dintre metaboliţii circulanţi a reprezentat mai puţin de 10% din radioactivitatea totală detectată.

Eliminare

Excreţia renală este calea majoră de eliminare a gefapixantului şi implică atât mecanisme de filtrare renală pasivă, cât şi mecanisme de transport activ. Gefapixantul este recuperat din urină în formă nemodificată (~64%) sau ca metaboliţi (~12%), iar proporţia rămasă este recuperată din materiile fecale în formă nemodificată (~20%) sau sub formă de metaboliţi (~2%). Se estimează că secreţia renală activă reprezintă ≤ 50% din procesul de eliminare totală. *In vitro*, gefapixantul este un substrat pentru transportorii MATE1, MATE2K, P-gp şi BCRP. Gefapixantul are un timp de înjumătăţire prin eliminare ($t_{½}$) de 6 - 10 ore.

Grupe speciale de pacienţi

*Insuficienţă renală*
Excreţia renală este calea majoră de eliminare a gefapixantului. Insuficienţa renală uşoară sau moderată (RFGe ≥ 30 ml/minut/1,73 $m^2$) nu are un efect semnificativ clinic asupra expunerii la gefapixant.

În cadrul unei analize farmacocinetice populaţionale care a inclus pacienţi cu tuse cronică refractară sau inexplicabilă, s-a preconizat o creştere a valorilor medii ale ASC şi $C_{max}$ de gefapixant cu 89% şi, respectiv, cu 54%, la pacienţii cu insuficienţă renală severă (RFGe < 30 ml/minut/1,73 $m^2$), comparativ cu cei cu funcţie renală normală. Pentru menţinerea unor expuneri sistemice similare cu cele ale pacienţilor cu funcţie renală normală, se recomandă ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

*Insuficienţa hepatică*
Metabolizarea hepatică reprezintă o cale minoră de eliminare. Cea mai mare parte din doza administrată pe cale orală a fost recuperată ca substanţă nemodificată din urină (64%) sau materii fecale (20%). Nu s-a efectuat un studiu clinic dedicat la subiecţi cu insuficienţă hepatică, deoarece nu este probabil ca aceasta să aibă un efect semnificativ clinic asupra expunerii (vezi pct. 4.2).

*Efectele vârstei, greutăţii corporale, sexului, etniei şi rasei*
Pe baza unei analize farmacocinetice populaţionale, vârsta, greutatea corporală, sexul, etnia şi rasa nu au un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii gefapixantului.

Interacţiuni medicamentoase

*Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii gefapixantului*
Metabolizarea hepatică este o cale minoră de eliminare a gefapixantului şi potenţialul de interacţiuni medicamentoase semnificative clinic pentru gefapixant în cazul administrării concomitente cu inhibitori sau inductori ai enzimelor citocromului P450 (CYP) sau uridinei 5'-difosfo-acid-glucuronic-glucuronosiltransferazei (UGT) este scăzut.

Utilizarea concomitentă a unui inhibitor de pompă de protoni, omeprazol, nu a avut un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii gefapixantului.

Pe baza studiilor *in vitro*, gefapixantul este un substrat al transportorilor de eflux polimedicament şi de extruziune a toxinelor 1 (MATE1), MATE2K, glicoproteinei P (P-gp) şi proteinei de rezistenţă în cancerul mamar (*breast cancer resistance protein*, BCRP). În cadrul unui studiu clinic de fază 1, o singură doză de pirimetamină, un inhibitor al MATE1/MATE2K, a crescut ASC a gefapixantului cu 24%, o proporţie care nu este semnificativă clinic şi nu a afectat $C_{max}$ de gefapixant.

*Efectele gefapixantului asupra farmacocineticii altor medicamente*
Pe baza studiilor *in vitro*, potenţialul gefapixantului de a cauza inhibiţia sau inducţia CYP este scăzut şi, prin urmare, este puţin probabil ca gefapixantul să afecteze metabolizarea mediată de CYP a altor medicamente.
Gefapixant este un inhibitor al MATE1, MATE2K şi polipeptidei transportoare de anioni organici 1B1 (OATP1B1) şi OATP1B3 *in vitro*. Cu toate acestea, riscul de interacţiuni medicamentoase semnificative clinic prin intermediul inhibării acestor transportori este scăzut pentru gefapixant administrat în doză de 45 mg de două ori pe zi. Relevanţa clinică a inhibării *in vitro* a transportorului de cationi organici 1 (OCT1) de către gefapixant nu a fost stabilită. În cadrul unui studiu clinic de fază 1, administrarea mai multor doze de gefapixant 45 mg nu a influenţat expunerea la pitavastatină, un substrat pentru OATP1B.

## 5.3 Date preclinice de siguranţă

Toxicitatea după doze repetate

La animalele de laborator cărora li s-a administrat gefapixant a apărut cristaluria şi s-a confirmat că majoritatea cristalelor urinare erau compuse din gefapixant.

Într-un studiu privind toxicitatea după doze repetate, cu durata de şase luni, efectuat la şobolani, au fost observate modificări microscopice la nivelul rinichilor (distensia tubulilor din cauza prezenţei materialului cristalin, degenerescenţa celulelor epiteliale care căptuşesc tubulii şi inflamaţia interstiţiului renal), ureterelor (dilataţie şi inflamaţie) şi vezicii urinare (hiperplazia celulelor tranziţionale) la expuneri de 9 ori mai mari decât expunerea la om la doza maximă recomandată la om (DMRO).

Într-un studiu privind toxicitatea după doze repetate administrate pe cale orală, cu durata de nouă luni, efectuat la câini, la un exemplar mascul au fost detectate cristale în urină, iar examinarea microscopică a relevat prezenţa degenerescenţei tubulare minimale, focale, cu implicarea ocazională a tubulilor din regiunea corticală, la expuneri de 35 ori mai mari decât expunerea la om la DMRO.

Carcinogenitate

Studiile de carcinogenitate la şobolani (cu durata de 2 ani) şi la şoareci rasH2 transgenici (cu durata de 6 luni) efectuate cu gefapixant nu au evidenţiat că acesta are potenţial carcinogen (nicio tumoră

corelată cu tratamentul) la expuneri de până la 9 ori mai mari (şobolani) şi 4 ori mai mari (şoareci) decât expunerile la DMRO.

Mutageneză

Gefapixant nu a fost genotoxic în cadrul unei serii de teste *in vitro* sau *in vivo*, incluzând testul de mutageneză microbiană, cel de depistare a aberaţiilor cromozomiale în limfocitele umane din sângele periferic şi testul *in vivo* al micronucleilor la şobolan.

Toxicitatea asupra funcţiei de reproducere

În studiile privind efectele asupra funcţiei de reproducere la animale, administrarea pe cale orală de gefapixant la femele gestante de şobolan şi iepure în perioada de organogeneză nu a evidenţiat efecte teratogene sau letalitate embrio-fetală la expuneri (ASC) care au fost de 6 ori mai mari (şobolani) şi de 34 ori mai mari (iepuri) decât expunerea la DMRO. O uşoară reducere a greutăţii fetuşilor de şobolan, asociată cu toxicitate maternă, a fost observată la o expunere de aproximativ 11 ori mai mare decât expunerea la DMRO.

Studiile la femele gestante de şobolan şi iepure au evidenţiat transferul gefapixantului la fetus prin placentă, concentraţiile plasmatice fetale fiind de până la 21% (şobolani) şi 25% (iepuri) din concentraţiile materne observate în ziua a 20-a de gestaţie.

Într-un studiu privind efectele asupra alăptării, gefapixant a fost excretat în laptele femelelor de şobolan atunci când a fost administrat pe cale orală (la doze de până la 9 ori mai mari decât expunerea la DMRO) în ziua a 10-a de alăptare, concentraţiile în lapte fiind de 4 ori mai mari decât concentraţiile plasmatice materne observate la 1 oră după administrarea dozei în ziua a 10-a de alăptare.
Nu s-au constatat efecte asupra fertilităţii, capacităţii de reproducere sau dezvoltării embrionare timpurii atunci când gefapixantul a fost administrat la femele şi masculi de şobolan la expuneri de până la 9 ori mai mari decât expunerea la DMRO.

## 6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienţilor

Nucleul comprimatului

Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)
Crospovidonă (E1202)
Hipromeloză (E464)
Stearat de magneziu (E470b)
Manitol (E421)
Celuloză microcristalină (E460)
Stearil fumarat de sodiu

Filmul comprimatului

Hipromeloză (E464)
Dioxid de titan (E171)
Triacetină (E1518)
Oxid roşu de fer (E172)
Ceară carnauba (E903)

### 6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

4 ani

### 6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

### 6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Blistere din PVC/PE/PVdC albe, opace, cu folie din aluminiu.
Ambalaje cu 28, 56 şi 98 comprimate filmate în blistere neperforate (14 comprimate per card) şi ambalaje multiple conţinând 196 (2 ambalaje a câte 98) comprimate filmate în blistere neperforate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### 6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## 7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

## 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

## 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 15 septembrie 2023

## 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente https://www.ema.europa.eu.

## ANEXA II

**A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIȚII ŞI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

## B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

## C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

## D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

# ANEXA III

# ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

# A. ETICHETAREA

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lyfnua 45 mg comprimate filmate
gefapixant

## 2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine gefapixant 45 mg (sub formă de citrat).

## 3. LISTA EXCIPIENŢILOR

## 4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

28 comprimate filmate
56 comprimate filmate
98 comprimate filmate

## 5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

## 6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

## 7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

## 10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

## 11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/21/1613/001 (28 comprimate filmate)
EU/1/21/1613/002 (56 comprimate filmate)
EU/1/21/1613/003 (98 comprimate filmate)

## 13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

## 15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

## 16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Lyfnua 45 mg

## 17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

## 18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (CU CHENAR ALBASTRU)**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lyfnua 45 mg comprimate filmate
gefapixant

## 2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine gefapixant 45 mg (sub formă de citrat).

## 3. LISTA EXCIPIENŢILOR

## 4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

Ambalaj multiplu: 196 (2 ambalaje a câte 98) comprimate filmate

## 5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

## 6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

## 7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

## 10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

## 11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/21/1613/004

## 13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

## 15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

## 16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Lyfnua 45 mg

## 17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

## 18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERMEDIARĂ PENTRU AMBALAJ MULTIPLU (FĂRĂ CHENAR ALBASTRU)**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lyfnua 45 mg comprimate filmate
gefapixant

## 2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(SUBSTANŢELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conţine gefapixant 45 mg (sub formă de citrat).

## 3. LISTA EXCIPIENŢILOR

## 4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

98 comprimate filmate. Componentă a ambalajului multiplu, nu poate fi comercializată separat.

## 5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

## 6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

## 7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

## 8. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

## 10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

## 11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

EU/1/21/1613/004

## 13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

## 14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

## 15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

## 16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Lyfnua 45 mg

## 17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

## 18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

**BLISTER**

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lyfnua 45 mg comprimate
gefapixant

## 2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

MSD

## 3. DATA DE EXPIRARE

EXP

## 4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

## 5. ALTE INFORMAȚII

## B. PROSPECTUL

**Prospect: Informații pentru pacient**

**Lyfnua 45 mg comprimate filmate**
gefapixant

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informaţii referitoare la siguranţă. Puteţi să fiţi de ajutor raportând orice reacţii adverse pe care le puteţi avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacţiilor adverse.

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**


1. Ce este Lyfnua şi pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Lyfnua
3. Cum să luaţi Lyfnua
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Lyfnua
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii


## 1. Ce este Lyfnua şi pentru ce se utilizează

Lyfnua conţine substanţa activă gefapixant.

Lyfnua este un medicament utilizat la adulţi pentru tusea cronică (tuse care persistă mai mult de 8 săptămâni) şi dacă:
- tusea nu dispare nici după utilizarea altor medicamente sau
- nu se cunoaşte motivul apariţiei tusei.

Substanţa activă din Lyfnua, gefapixant, blochează acțiunea nervilor care declanșează tuse anormală.

## 2. Ce trebuie să ştiţi înainte să luaţi Lyfnua

**Nu luați Lyfnua**
- dacă sunteţi **alergic** la gefapixant sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

**Atenţionări şi precauţii**
Înainte să luaţi şi în timp ce luați Lyfnua, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:
- sunteți **alergic** la medicamente care conţin sulfonamidă
- aveți **apnee în somn** – afecţiune în care respiraţia vi se întrerupe şi se reia în timp ce dormiţi
- dezvoltați **o infecție acută la nivelul plămânilor / sistemului respirator inferior (de exemplu, pneumonie sau bronșită)**
- prezentați **modificare a percepției gustative, pierdere a gustului,** sau **sunteți mai puțin capabil de a simți gustul**, care continuă chiar și după ce opriți tratamentul cu Lyfnua.

**Copii şi adolescenţi**
Nu administrați acest medicament copiilor și adolescenţilor cu vârsta sub 18 ani. Acest lucru este determinat de faptul că nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

**Lyfnua împreună cu alte medicamente**
Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent sau s-ar putea să luaţi orice alte medicamente.

**Sarcina şi alăptarea**
Nu se cunoaşte dacă Lyfnua are efecte dăunătoare asupra fătului. Prin urmare, este mai bine să evitați utilizarea Lyfnua dacă sunteţi gravidă.

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă, sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Studiile la animale au arătat că Lyfnua poate trece în laptele matern. Nu se poate exclude un anumit risc pentru copilul dumneavoastră. Împreună cu medicul dumneavoastră, trebuie să decideţi dacă veţi lua Lyfnua sau veţi alăpta.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**
Este posibil să aveţi o senzaţie de ameţeală după ce aţi luat Lyfnua. Dacă vi se întâmplă acest lucru, nu conduceţi vehicule şi nu folosiţi unelte sau utilaje până când nu v-a trecut senzaţia de ameţeală.

**Lyfnua conţine sodiu**
Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conţine sodiu'.

## 3. Cum să luaţi Lyfnua

Luaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur.

**Cât de mult să luaţi**
Doza recomandată de Lyfnua este de:
- un comprimat de 45 mg, de două ori pe zi, în fiecare zi.

**Adulţi cu probleme renale**
Medicul dumneavoastră vă poate schimba cantitatea de Lyfnua pe care o luaţi şi frecvenţa de administrare dacă:
- aveţi insuficienţă renală severă şi nu vi se efectuează dializă.

**Cum să luaţi**
Înghițiți comprimatul întreg. Nu îl rupeţi, zdrobiţi sau mestecaţi.
Puteţi lua comprimatul cu sau fără alimente.

**Dacă luaţi mai mult Lyfnua decât trebuie**
Dacă aţi luat mai mult Lyfnua decât trebuie, adresaţi-vă imediat unui medic sau farmacist.

**Dacă uitaţi să luaţi Lyfnua**
Dacă omiteţi o doză, nu mai luaţi acea doză şi luaţi doza următoare la momentul programat.
Nu luaţi o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## 4. Reacţii adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Reacţiile adverse posibile sunt:**

**Foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
- modificare a percepţiei gustative (cum ar fi: gust metalic, amar sau sărat)
- reducere a sensibilităţii gustative
- pierdere a gustului

**Frecvente** (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
- greaţă (senzaţie de rău)
- lucrurile au un alt gust decât înainte
- tuse (agravare, intensificare)
- senzaţie de gură uscată
- infecţii la nivelul tractului respirator superior (o infecţie în partea superioară a căilor respiratorii, incluzând nasul şi gâtul)
- diaree
- durere la nivelul gurii sau gâtului
- poftă de mâncare mai scăzută decât de obicei
- senzaţie de ameţeală
- durere în partea superioară a abdomenului (de burtă)
- indigestie
- senzaţie neobişnuită la nivelul gurii (de exemplu, senzaţie de furnicături sau înţepături)
- pierdere a sensibilităţii la nivelul gurii
- creştere a producerii de salivă
- insomnie (tulburări ale somnului)
- durere de cap

**Mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 din 100 persoane)
- pietre la nivelul vezicii urinare, căilor urinare sau rinichilor

**Raportarea reacţiilor adverse**
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în Anexa V. Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Lyfnua

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister şi pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiţii speciale de păstrare.

Nu utilizaţi acest medicament dacă observaţi că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de manipulare frauduloasă.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**Ce conţine Lyfnua**
Substanţa activă este gefapixant. Fiecare comprimat filmat conţine gefapixant 45 mg (sub formă de citrat).
Celelalte componente sunt: dioxid de siliciu (coloidal anhidru) (E551), crospovidonă (E1202), hipromeloză (E464), stearat de magneziu (E470b), manitol (E421), celuloză microscristalină (E460), stearil fumarat de sodiu. Comprimatele sunt acoperite cu un film protector care conţine următoarele componente: hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), triacetină (E1518) şi oxid roşu de fer (E172). Comprimatele sunt acoperite cu ceară carnauba (E903).

**Cum arată Lyfnua şi conţinutul ambalajului**
Lyfnua este un comprimat de culoare roz, rotund şi convex, marcat cu „777” pe o faţă şi neted pe cealaltă faţă.

Lyfnua este disponibil în blistere din PVC/PE/PVdC opace, de culoare albă, cu folie din aluminiu.

Lyfnua este disponibil în ambalaje care conţin 28, 56 şi 98 comprimate filmate în blistere neperforate (14 comprimate per card) şi ambalaje multiple conţinând 196 (2 ambalaje a câte 98) comprimate filmate în blistere neperforate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Olanda

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

**België/Belgique/Belgien**
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@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.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

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

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

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

**Magyarország**
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

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

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

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

**Ελλάδα**
MSD A.Φ.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

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

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

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

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

**Ísland**
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: https://www.ema.europa.eu.