

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lyfnua 45 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

4.2 Doze și 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, pacienții trebuie instruiți să renunțe la doza omisă și să revină la programul obișnuit de administrare. Pacienții 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 pacienții 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 funcție renală diminuată, riscul de reacții adverse asociate cu gefapixant poate fi mai mare la această categorie de pacienți. Trebuie acordată atenție la stabilirea frecvenței inițiale de administrare a dozelor.

Insuficiență renală

Doza trebuie ajustată la pacienții cu insuficiență renală severă (RFGe < 30 ml/minut/1,73 m²) care nu

necesită dializă. Doza trebuie redusă la un comprimat de 45 mg, administrat o dată pe zi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată ($\text{RFGe} \geq 30 \text{ ml/minut/1,73 m}^2$). În cazul pacienților 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

Pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost investigați. 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 indicația de tuse cronică refractară sau inexplicabilă.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele trebuie înghițite întregi și pot fi administrate cu sau fără alimente. Pacienții trebuie instruiți să nu rupă, zdrobească sau mestece comprimatele.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Apnee obstructivă în somn

La pacienții cu forme moderate până la severe de apnee obstructivă în somn (AOS, n=19) care nu utilizau ventilație 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 și cu o proporție medie mai mare de timp cu $\text{SaO}_2 < 90\%$ pe parcursul tuturor etapelor somnului, comparativ cu placebo. Nu se cunoaște relevanța clinică a acestor constatări pentru utilizarea gefapixant 45 mg de două ori pe zi la pacienți cu tuse cronică refractară (TCR) sau tuse cronică inexplicabilă (TSI) și AOS concomitentă. Pentru pacienții cu AOS trebuie luat în considerare tratamentul adecvat pentru AOS, înainte de inițierea tratamentului cu gefapixant.

Hipersensibilitate

Gefapixant conține o fracțiune sulfonamică, dar este considerat o non-sulfonilarilamină. Gefapixant nu a fost studiat la pacienți cu hipersensibilitate la sulfonamidă în antecedente, prin urmare, hipersensibilitatea încrucișată cu hipersensibilitatea la sulfonamidă nu poate fi exclusă. Gefapixant trebuie utilizat cu precauție la pacienți 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 percepția gustativă

Reacțiile adverse legate de percepția 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).

Excipienți

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

Alăptarea

Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidențiat excreția gefapixantului în lapte (vezi pct. 5.3).

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

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

Fertilitatea

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

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Gefapixant nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. În cazuri individuale, poate apărea amețeală după administrarea de gefapixant, care poate influența capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Siguranța gefapixantului a fost evaluată în două studii clinice de fază III (COUGH-1 și COUGH-2) care au înrolat, în total, 1369 pacienți tratați cu gefapixant (15 mg sau 45 mg de două ori pe zi) (vezi pct. 5.1). Durata expunerii la gefapixant a fost de 52 săptămâni.

Reacțiile adverse raportate la gefapixant, obținute din studiile clinice, sunt enumerate în tabelul de mai jos conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 1: Reacții adverse

Clasă de aparate, sisteme și organe	Reacții 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*, Ageuzie, Hipogeuzie
Frecvente	Tulburări ale percepției gustative, Amețeală
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente	Tuse**, Durere orofaringiană
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Greută, Diaree, Xerostomie, Hipersecreție salivară, Durere la nivelul abdomenului superior, Dispepsie, Hipoestezie orală, Parestezie orală
Tulburări psihice	
Frecvente	Insomnie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Mai puțin frecvente	Calculoză urinară, Nefrolitiază, Calculoză vezicală

*Disgeuzia a fost raportată frecvent ca gust amar, gust metalic sau gust sărat.

**Tusea include raportări privind „agravarea”, „exacerbarea”, „intensificarea” tusei sau tuse „intensificată”.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacții adverse legate de percepția gustativă

La majoritatea pacienților cu reacții adverse legate de percepția gustativă (disgeuzie, ageuzie, hipogeuzie și tulburare a gustului), acestea au debutat în primele 9 zile de la începerea tratamentului cu gefapixant; în majoritate, au fost ușoare (65%) până la moderate (32%) ca intensitate. Rezoluția reacțiilor adverse legate de percepția gustativă a fost înregistrată la 96% dintre pacienți, 25% raportând rezoluția odată cu sau înainte de administrarea ultimei doze de gefapixant. Reacțiile adverse legate de percepția gustativă au persistat mai mult de un an de la întreruperea tratamentului la 1,6% (7/447) dintre pacienții din grupul de tratament cu gefapixant și la 12,8% (6/47) dintre pacienții din grupul cu administrare de placebo. Reacțiile adverse care au determinat întreruperea tratamentului au survenit la 22% dintre pacienții cărora li s-a administrat gefapixant. Reacțiile adverse cel mai frecvent raportate care au condus la întreruperea tratamentului au fost disgeuzia (9%) și ageuzia (4%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cadrul unui studiu clinic care a inclus 8 subiecți sănătoși cărora li s-a administrat gefapixant în doză de 1800 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 participanților. Nu au fost observate dovezi de afectare a sistemului renal sau urinar.

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

În eventualitatea unui supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru a detecta apariția reacțiilor adverse și trebuie instituite măsuri de susținere adecvate. Gefapixant este eliminat parțial prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antitusive, codul ATC: R05DB29

Mecanism de acțiune

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 inflamație sau agenți chimici iritanți. În condiții de inflamație, 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, resimțită de pacient ca nevoie imperativă de a tuși, inițiază reflexul de tuse. Blocarea semnalizării ATP prin intermediul receptorilor P2X3 reduce activarea neurosenzorială excesivă și accesele de tuse excesive induse de ATP extracelular.

Eficacitate și siguranță clinică

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 adulți cu tuse cronică, fie refractară la tratament, fie inexplicabilă. Tusea cronică refractară (TCR) a fost definită ca tuse asociată cu o afecțiune concomitentă (de exemplu, astm bronșic, boală de reflux gastro-esofagian sau sindrom tusigen al căilor respiratorii superioare) care a persistat în pofida tratamentului corespunzător al comorbidității. Tusea cronică inexplicabilă (TCI) a fost definită ca tuse ce nu a putut fi asociată cu prezența unei afecțiuni concomitente, în pofida unei evaluări clinice riguroase.

Obiectivul principal al ambelor studii de fază III a fost evaluarea eficacității Lyfnua în reducerea frecvenței acceselor de tuse în decurs de 24 ore, comparativ cu placebo. Reducerea frecvenței acceselor de tuse în starea de veghe și calitatea specifică vieții în contextul tusei au fost obiective secundare. În ambele studii, pacienții au fost randomizați pentru a li se administra de două ori pe zi doze de Lyfnua 45 mg, 15 mg, sau placebo. Perioada principală de evaluare a eficacității 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 eficacității pentru studiul COUGH-2 (NCT03449147) a fost de 24 săptămâni, fiind urmată de o perioadă de extensie în regim orb de 28 săptămâni.

Pacienții înrolați în studiile COUGH-1 și COUGH-2 erau nefumători la momentul respectiv, nu urmau tratament cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), erau diagnosticați cu TCR sau TCI și prezentau tuse cronică de mai mult de 1 an. Majoritatea pacienților erau de sex feminin (75%),

de rasă caucaziană (80%) și din Europa (53%), cu vârsta medie de 58 ani (interval de vârstă de la 19 la 89 ani) și 7% dintre pacienți aveau vârsta peste 75 ani. În total, 61,5% dintre pacienți erau diagnosticați cu TCR, 38,5% cu TCI și durata medie de persistență a tusei cronice era de 11 ani.

Frecvența acceselor de tuse

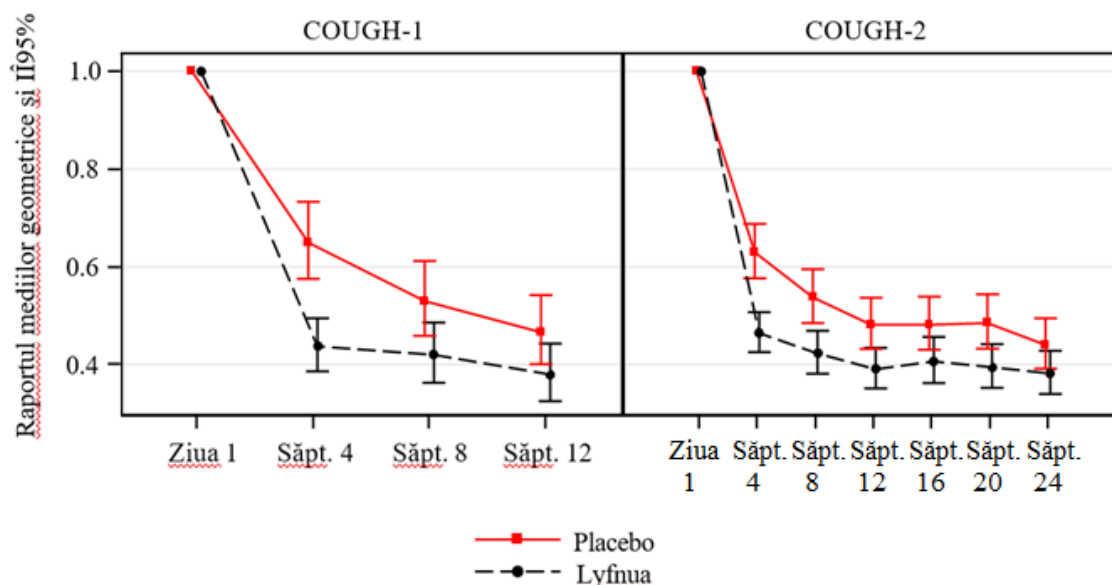
În studiile COUGH-1 și COUGH-2, pacienții tratați cu Lyfnua în doză de 45 mg de două ori pe zi au prezentat o reducere semnificativă a frecvenței acceselor de tuse în decurs de 24 ore, comparativ cu placebo (Tabelul 2). Reducerea frecvenței acceselor de tuse în decurs de 24 ore a fost observată până în săptămâna 4 și a persistat pe parcursul întregii perioade principale de evaluare a eficacității (12 săptămâni în studiul COUGH-1 și 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 frecvenței 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 eficacității				
Frecvența acceselor de tuse în interval de 24 ore (accese de tuse pe oră)				
Valoare inițială (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 % față de valoarea inițială)	-61,35	-54,77	-63,17	-57,19
Reducerea comparativ cu placebo (reducere procentuală % și ÎÎ 95%) [†]	-18,52 (-32,76; -1,28)		-13,29 (-24,74; -0,10)	
Valoare p	0,036		0,048	
N = numărul participanților incluși în analiză. ÎÎ = interval de încredere. [†] 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, a fost efectuată o analiză a modelului de covarianță (ANCOVA) la momentul de interes, cu ajustare pentru covariabilele privind tratamentul, valoarea inițială, sexul și regiunea.				

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



Calitatea specifică vieții în contextul tusei

COUGH-2 a fost special conceput pentru a evalua impactul tratamentului cu Lyfnua asupra calității specifice vieții în contextul tusei, în comparație cu placebo, măsurat prin intermediul chestionarului Leicester pentru tuse (*Leicester Cough Questionnaire*, LCQ) (interval posibil de variație a scorurilor de la 3 la 21, scorurile mai mari indicând o mai bună calitate a vieții). O creștere a scorului total LCQ $\geq 1,3$ puncte față de valoarea inițială a fost definită drept semnificativă clinic. În studiul COUGH-2, probabilitatea de a prezenta o îmbunătățire semnificativă clinic a calității specifice vieții în contextul tusei a fost semnificativ superioară în grupul de tratament cu Lyfnua 45 mg, față de grupul în care s-a administrat placebo, conform evaluării din săptămâna 24 (vezi Tabelul 3).

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

	Lyfnua	Placebo
N	439	435
Pacienți cu răspuns* (%)	75,7	68,1
Raportul estimat al probabilităților comparativ cu placebo (ÎI 95%) [†]	1,46 (1,07; 1,99)	
Diferența [†] estimată comparativ cu placebo (ÎI 95%) ^{††}	7,63 (1,34; 13,76)	
Valoare p [†]	0,016	

N = numărul subiecților cu date disponibile în săptămâna 24.

* Procentul pacienților cu răspuns în săptămâna 24. Numărul pacienților cu răspuns a fost calculat prin determinarea unei medii utilizând mai multe imputări; au fost aproximativ 332 și, respectiv, 296 pacienți cu răspuns în brațul de tratament cu Lyfnua și, respectiv, în brațul în care s-a administrat placebo.

ÎI = 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.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Lyfnua (gefapixant) la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul tusei cronice refractare sau inexplicabile (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica gefapixantului a fost studiată la adulți sănătoși și la adulți cu TCR sau TCI și a fost similară la cele două populații. Valorile medii ale ASC plasmatică și ale concentrației plasmatică maxime (C_{max}) la starea de echilibru sunt de 4144 ng·ora/ml și 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.

Absorbție

După administrarea pe cale orală a gefapixantului, timpul până la atingerea concentrațiilor plasmatică maxime (T_{max}) a variat între 1 și 4 ore. Creșterile expunerii sunt proporționale cu doza în urma administrării mai multor doze de până la 300 mg de două ori pe zi. Frația absorbită de gefapixant este de minimum 78%.

Efectul alimentelor

Comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar, administrarea pe cale orală a unei singure doze de gefapixant de 50 mg în timpul unei mese standard bogate în grăsimi și având conținut caloric ridicat nu a avut niciun efect asupra ASC sau C_{max} de gefapixant.

Distribuție

Pe baza analizelor farmacocinetice populaționale, valoarea medie a volumului aparent de distribuție, 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 proporție scăzută de proteinele plasmatică (55%) și 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 și glucuronoconjugarea. După administrarea pe cale orală a gefapixantului marcat [^{14}C], 14% din doza administrată a fost recuperată sub formă de metaboliți din urină și materii fecale. Gefapixantul nemodificat este componenta medicamentoasă majoră din plasmă (87%) și fiecare dintre metaboliții circulanți a reprezentat mai puțin de 10% din radioactivitatea totală detectată.

Eliminare

Excreția renală este calea majoră de eliminare a gefapixantului și implică atât mecanisme de filtrare renală pasivă, cât și mecanisme de transport activ. Gefapixantul este recuperat din urină în formă nemodificată (~64%) sau ca metaboliți (~12%), iar proporția rămasă este recuperată din materiile fecale în formă nemodificată (~20%) sau sub formă de metaboliți (~2%). Se estimează că secreția renală activă reprezintă $\leq 50\%$ din procesul de eliminare totală. *In vitro*, gefapixantul este un substrat pentru transportorii MATE1, MATE2K, P-gp și BCRP. Gefapixantul are un timp de înjumătățire prin eliminare ($t_{1/2}$) de 6 - 10 ore.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Excreția renală este calea majoră de eliminare a gefapixantului. Insuficiența renală ușoară sau moderată (RFG_e ≥ 30 ml/minut/1,73 m²) nu are un efect semnificativ clinic asupra expunerii la gefapixant.

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale care a inclus pacienți cu tuse cronică refractară sau inexplicabilă, s-a preconizat o creștere a valorilor medii ale ASC și C_{max} de gefapixant cu 89% și, respectiv, cu 54%, la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG_e < 30 ml/minut/1,73 m²), comparativ cu cei cu funcție renală normală. Pentru menținerea unor expuneri sistemice similare cu cele ale pacienților cu funcție renală normală, se recomandă ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

Insuficiența hepatică

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

Efectele vârstei, greutateii corporale, sexului, etniei și rasei

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, vârsta, greutatea corporală, sexul, etnia și rasa nu au un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii gefapixantului.

Interacțiuni medicamentoase

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii gefapixantului

Metabolizarea hepatică este o cale minoră de eliminare a gefapixantului și potențialul de interacțiuni 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 polimedicaament și de extruziune a toxinelor 1 (MATE1), MATE2K, glicoproteinei P (P-gp) și proteinei de rezistență în cancerul mamar (*breast cancer resistance protein*, BCRP). În cadrul unui studiu clinic de fază I, o singură doză de pirimetamină, un inhibitor al MATE1/MATE2K, a crescut ASC a gefapixantului cu 24%, o proporție care nu este semnificativă clinic și nu a afectat C_{max} de gefapixant.

Efectele gefapixantului asupra farmacocineticii altor medicamente

Pe baza studiilor *in vitro*, potențialul gefapixantului de a cauza inhibiția sau inducția CYP este scăzut și, prin urmare, este puțin probabil ca gefapixantul să afecteze metabolizarea mediată de CYP a altor medicamente.

Gefapixant este un inhibitor al MATE1, MATE2K și polipeptidei transportoare de anioni organici 1B1 (OATP1B1) și OATP1B3 *in vitro*. Cu toate acestea, riscul de interacțiuni medicamentoase semnificative clinic prin intermediul inhibării acestor transportori este scăzut pentru gefapixant administrat în doză de 45 mg de două ori pe zi. Relevanța 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 I, administrarea mai multor doze de gefapixant 45 mg nu a influențat expunerea la pitavastatină, un substrat pentru OATP1B.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea după doze repetate

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

Într-un studiu privind toxicitatea după doze repetate, cu durata de șase luni, efectuat la șobolani, au fost observate modificări microscopice la nivelul rinichilor (distensia tubulilor din cauza prezenței materialului cristalin, degenerescența celulelor epiteliale care căptușesc tubulii și inflamația interstițiului renal), ureterelor (dilatatie și inflamație) și vezicii urinare (hiperplazia celulelor tranziționale) 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 prezența degenerescenței 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 șobolani (cu durata de 2 ani) și la șoareci rasH2 transgenici (cu durata de 6 luni) efectuate cu gefapixant nu au evidențiat că acesta are potențial carcinogen (nicio tumoră corelată cu tratamentul) la expuneri de până la 9 ori mai mari (șobolani) și 4 ori mai mari (șoareci) 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 microbială, cel de depistare a aberațiilor cromozomiale în limfocitele umane din sângele periferic și testul *in vivo* al micronucleilor la șobolan.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

În studiile privind efectele asupra funcției de reproducere la animale, administrarea pe cale orală de gefapixant la femele gestante de șobolan și iepure în perioada de organogeneză nu a evidențiat efecte teratogene sau letalitate embrion-fetală la expuneri (ASC) care au fost de 6 ori mai mari (șobolani) și de 34 ori mai mari (iepuri) decât expunerea la DMRO. O ușoară reducere a greutateii fetușilor de șobolan, 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 șobolan și iepure au evidențiat transferul gefapixantului la fetus prin placentă, concentrațiile plasmatică fetale fiind de până la 21% (șobolani) și 25% (iepuri) din concentrațiile materne observate în ziua a 20-a de gestație.

Într-un studiu privind efectele asupra alăptării, gefapixant a fost excretat în laptele femelelor de șobolan 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, concentrațiile în lapte fiind de 4 ori mai mari decât concentrațiile plasmatică materne observate la 1 oră după administrarea dozei în ziua a 10-a de alăptare. Nu s-au constatat efecte asupra fertilității, capacității de reproducere sau dezvoltării embrionare timpurii atunci când gefapixantul a fost administrat la femele și masculi de șobolan la expuneri de până la 9 ori mai mari decât expunerea la DMRO.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

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 roșu de fer (E172)
Ceară carnauba (E903)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: {ZZ luna AAAA}

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI 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)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (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 ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lyfnua 45 mg comprimate filmate
gefapixant

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate filmate
56 comprimate filmate
98 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Lyfnua 45 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAȚII 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 SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1613/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Lyfnua 45 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**INFORMAȚII 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 SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

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

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE
PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

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

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/21/1613/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII 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 informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Lyfnua și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Lyfnua
3. Cum să luați Lyfnua
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Lyfnua
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Lyfnua și pentru ce se utilizează

Lyfnua conține substanța activă gefapixant.

Lyfnua este un medicament utilizat la adulți pentru tusea cronică (tuse care persistă mai mult de 8 săptămâni) și dacă:

- tusea nu dispare nici după utilizarea altor medicamente sau
- nu se cunoaște motivul apariției tusei.

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

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Lyfnua

Nu luați Lyfnua

- dacă sunteți **alergic** la gefapixant sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați și în timp ce luați Lyfnua, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- sunteți **alergic** la medicamente care conțin sulfonamidă
- aveți **apnee în somn** – afecțiune în care respirația vi se întrerupe și se reia în timp ce dormiți
- dezvoltăți **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 și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor și adolescenților 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

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina și alăptarea

Nu se cunoaște dacă Lyfnua are efecte dăunătoare asupra fătului. Prin urmare, este mai bine să evitați utilizarea Lyfnua dacă sunteți 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 decideți dacă veți lua Lyfnua sau veți alăpta.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să aveți o senzație de amețală după ce ați luat Lyfnua. Dacă vi se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje până când nu v-a trecut senzația de amețală.

Lyfnua conține sodiu

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

3. Cum să luați Lyfnua

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult să luați

Doza recomandată de Lyfnua este de:

- un comprimat de 45 mg, de două ori pe zi, în fiecare zi.

Adulți cu probleme renale

Medicul dumneavoastră vă poate schimba cantitatea de Lyfnua pe care o luați și frecvența de administrare dacă:

- aveți insuficiență renală severă și nu vi se efectuează dializă.

Cum să luați

Înghițiți comprimatul întreg. Nu îl rupeți, zdrobiți sau mestecați.

Puteți lua comprimatul cu sau fără alimente.

Dacă luați mai mult Lyfnua decât trebuie

Dacă ați luat mai mult Lyfnua decât trebuie, adresați-vă imediat unui medic sau farmacist.

Dacă uitați să luați Lyfnua

Dacă omiteți o doză, nu mai luați acea doză și luați doza următoare la momentul programat.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

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

4. Reacții adverse posibile

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

Reacțiile adverse posibile sunt:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- modificare a percepției gustative (cum ar fi: gust metalic, amar sau sărat)
- reducere a sensibilității gustative
- pierdere a gustului

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- greață (senzație de rău)
- lucrurile au un alt gust decât înainte
- tuse (agravare, intensificare)
- senzație de gură uscată
- infecții la nivelul tractului respirator superior (o infecție în partea superioară a căilor respiratorii, incluzând nasul și gâtul)
- diaree
- durere la nivelul gurii sau gâtului
- poftă de mâncare mai scăzută decât de obicei
- senzație de amețală
- durere în partea superioară a abdomenului (de burtă)
- indigestie
- senzație neobișnuită la nivelul gurii (de exemplu, senzație de furnicături sau înțepături)
- pierdere a sensibilității la nivelul gurii
- creștere a producerii de salivă
- insomnie (tulburări ale somnului)

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- pietre la nivelul vezicii urinare, căilor urinare sau rinichilor

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Lyfnua

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

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

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de manipulare frauduloasă.

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

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Lyfnua

Substanța activă este gefapixant. Fiecare comprimat filmat conține 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 conține următoarele componente: hipromeloză (E464), dioxid de titan (E171), triacetină (E1518) și oxid roșu de fer (E172). Comprimatele sunt acoperite cu ceară carnauba (E903).

Cum arată Lyfnua și conținutul ambalajului

Lyfnua este un comprimat de culoare roz, rotund și convex, marcat cu „777” pe o față și neted pe cealaltă față.

Lyfnua este disponibil în blistere de culoare albă din PVC/PE/PVdC.

Lyfnua este disponibil în ambalaje care conțin 28, 56 și 98 comprimate filmate în blistere neperforate (14 comprimate per card) și ambalaje multiple conținând 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 informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

França

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

Irlanda

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugalia

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: + 371 67364224

msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.