

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lyfnua 45 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa rivestita con film contiene gefapixant citrato equivalente a 45 mg di gefapixant.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film (compressa)

Compressa di colore rosa, di forma rotonda e convessa, di 10 mm, con impresso "777" su un lato e liscia sull'altro lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Lyfnua è indicato per il trattamento della tosse cronica refrattaria o inspiegabile nei pazienti adulti.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

La dose raccomandata di gefapixant è di una compressa da 45 mg da assumere per via orale, due volte al giorno, con o senza cibo.

#### *Dose dimenticata*

I pazienti devono essere informati che, se si dimentica una dose, questa deve essere saltata per poi tornare al regime posologico normale. I pazienti non devono raddoppiare la dose successiva o assumere una dose superiore a quella prescritta.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani (di età $\geq$ 65 anni)*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

È noto che gefapixant viene principalmente escreto dai reni. Poiché nei pazienti anziani le probabilità di funzionalità renale ridotta sono maggiori, il rischio di reazioni avverse a gefapixant può essere superiore in questi pazienti. Si deve prestare attenzione per la frequenza di somministrazione iniziale.

##### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale severa (eGFR  $<$  30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) senza necessità di dialisi è necessario l'aggiustamento della dose. La dose deve essere ridotta a una compressa da 45 mg da

assumere una volta al giorno.

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (eGFR  $\geq$ 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) non è necessario alcun aggiustamento della dose. Nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale che necessitano di dialisi sono disponibili dati insufficienti per poter formulare raccomandazioni in merito alla posologia (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione epatica*

I pazienti con compromissione epatica non sono stati oggetto di studio. Tuttavia, poiché il metabolismo epatico è una via minore di eliminazione di gefapixant, non è raccomandato alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Lyfnua nella popolazione pediatrica (di età inferiore a 18 anni) per l'indicazione della tosse cronica refrattaria o inspiegabile.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse devono essere ingerite intere e possono essere assunte con o senza cibo. I pazienti devono essere informati di non spezzare, frantumare o masticare le compresse.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Apnea ostruttiva del sonno

Nei pazienti con apnea ostruttiva nel sonno (*obstructive sleep apnea*, OSA, n=19) da moderata a severa che non utilizzavano la pressione positiva delle vie aeree (*positive airway pressure*, PAP), gefapixant 180 mg al giorno al momento di coricarsi è stato associato a una SaO<sub>2</sub> media inferiore e a una percentuale media superiore di tempo con SaO<sub>2</sub> < 90 % in tutte le fasi del sonno rispetto al placebo. Non è nota la rilevanza clinica di questi risultati per l'uso di 45 mg di gefapixant due volte al giorno nei pazienti con tosse cronica refrattaria (*Refractory chronic cough*, RCC) o tosse cronica inspiegabile (*Unexplained chronic cough*, UCC) con comorbidità per OSA. Per i pazienti con OSA deve essere preso in considerazione un trattamento adeguato per OSA prima di iniziare il trattamento con gefapixant.

#### Ipersensibilità

Gefapixant contiene una frazione sulfonamidica, ma è considerato un non-sulfonilarilammina. Gefapixant non è stato studiato in pazienti con un'anamnesi di ipersensibilità alla sulfonamide, pertanto, non può essere esclusa ipersensibilità crociata con ipersensibilità alla sulfonamide. Gefapixant deve essere usato con cautela nei pazienti con nota ipersensibilità alle sulfonamidi.

#### Infezione acuta delle vie respiratorie inferiori

Il trattamento con gefapixant deve essere valutato e personalizzato nei pazienti che sviluppano un'infezione acuta delle vie respiratorie inferiori (vedere paragrafo 5.1).

#### Reazioni avverse correlate al gusto

Negli studi clinici sono state riportate molto comunemente reazioni avverse correlate al gusto. Nella maggior parte dei pazienti, queste reazioni avverse si sono risolte subito dopo l'interruzione di gefapixant (tempo mediano 5 giorni). In pochi pazienti, queste reazioni si sono protratte per più di un anno dopo l'interruzione (vedere paragrafo 4.8).

## Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Sulla base degli studi *in vitro* (vedere paragrafo 5.2), sono stati effettuati studi d'interazione clinica rilevanti e non sono state riscontrate interazioni clinicamente significative.

## Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di gefapixant in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Lyfnua durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

### Allattamento

Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di gefapixant nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Lyfnua tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Non sono disponibili dati relativi all'effetto di gefapixant sulla fertilità umana. Nei ratti non è stato osservato alcun effetto sull'accoppiamento o sulla fertilità durante il trattamento con gefapixant (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Gefapixant non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. In singoli casi, può verificarsi capogiro in seguito alla somministrazione di gefapixant che può influenzare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più frequentemente sono state disgeusia (41 %), ageusia (15 %) e ipogeusia (11 %).

## Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di gefapixant è stata valutata in due studi clinici di Fase III (COUGH-1 e COUGH-2) i quali hanno incluso un totale di 1.369 pazienti trattati con gefapixant (15 mg o 45 mg due volte al giorno) (vedere paragrafo 5.1). La durata dell'esposizione a gefapixant è stata di 52 settimane.

Le reazioni avverse riportate con gefapixant ottenute dagli studi clinici sono elencate nella seguente tabella in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e alla frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ).

**Tabella 1: Reazioni avverse**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazioni avverse</b>
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
Comune	Infezione delle vie respiratorie superiori
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Comune	Appetito ridotto
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto comune	Disgeusia*, Ageusia, Ipogeusia
Comune	Disturbo del gusto, Capogiro
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Comune	Tosse**, Dolore orofaringeo
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune	Nausea, Diarrea, Bocca secca, Ipersecrezione salivare, Dolore addominale superiore, Dispepsia, Ipoestesia orale, Parestesia orale
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Comune	Insonnia
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comune	Calcolo urinario, Nefrolitiasi, Calcolo vescicale

\*La disgeusia è stata comunemente riportata come un gusto amaro, metallico o salato.

\*\*Tosse comprende segnalazioni di "peggioramento", "esacerbazione", "aumento" o tosse "aumentata".

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### *Reazioni avverse correlate al gusto*

La maggior parte dei pazienti con reazioni avverse correlate al gusto (disgeusia, ageusia, ipogeusia e disturbo del gusto) ha sperimentato l'insorgenza delle reazioni avverse entro 9 giorni dall'inizio della terapia con gefapixant; la maggioranza degli eventi avversi era di entità da lieve (65 %) a moderata (32 %). La risoluzione delle reazioni avverse correlate al gusto si è verificata nel 96 % dei pazienti, il 25 % dei quali ha riportato una risoluzione in corrispondenza o prima dell'ultima dose di gefapixant. Le reazioni avverse correlate al gusto si sono protratte per più di un anno dopo l'interruzione nell'1,6 % (7/447) dei pazienti nel gruppo gefapixant e nel 12,8 % (6/47) dei pazienti nel gruppo placebo. Reazioni avverse con conseguente interruzione della terapia si sono verificate nel 22 % dei pazienti in trattamento con gefapixant. Le reazioni avverse riportate che più frequentemente hanno determinato l'interruzione della terapia sono state disgeusia (9 %) e ageusia (4 %).

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

In uno studio clinico nel quale a 8 soggetti sani è stato somministrato gefapixant 1.800 mg due volte al giorno (40 volte la dose raccomandata nell'uomo) per un massimo di 14 giorni, nell'urina dei partecipanti allo studio sono stati rilevati cristalli composti da gefapixant. Non è stata osservata alcuna evidenza di danno renale o del sistema urinario.

Nei casi di sovradosaggio segnalati durante gli studi di Fase III, non sono stati riportate reazioni avverse.

In caso di sovradosaggio, monitorare l'insorgenza di reazioni avverse nel paziente e istituire le misure di supporto appropriate. Gefapixant viene parzialmente rimosso tramite emodialisi.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Altri sedativi della tosse, codice ATC: R05DB29

#### Meccanismo d'azione

Gefapixant è un antagonista selettivo del recettore P2X3. Gefapixant presenta inoltre un'attività contro il sottotipo di recettore P2X2/3. I recettori P2X3 sono canali ionici con *gate* ATP presenti sulle fibre C sensoriali del nervo vago nelle vie respiratorie. Le fibre C si attivano in risposta a un'inflammatione o ad agenti chimici irritanti. L'ATP è rilasciata dalle cellule mucose delle vie respiratorie in condizioni di inflammatione. Il legame dell'ATP extracellulare ai recettori P2X3 è percepito come un segnale di danno dalle fibre C. L'attivazione delle fibre C, che il paziente percepisce come uno stimolo a tossire, scatena il riflesso della tosse. Il blocco della segnalazione dell'ATP attraverso i recettori P2X3 riduce l'eccessiva attivazione del nervo sensoriale e l'eccessiva tosse indotta dall'ATP extracellulare.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di Lyfnua per il trattamento della tosse cronica refrattaria o inspiegabile è stato studiato in due studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo della durata di 52 settimane su adulti con tosse cronica refrattaria o inspiegabile. La tosse cronica refrattaria (RCC) è stata definita come una tosse associata a una condizione di comorbidità (ad es., asma, malattia da reflusso gastroesofageo o sindrome delle vie respiratorie superiori con tosse) che persisteva nonostante un trattamento adeguato della condizione di comorbidità. La tosse cronica inspiegabile (UCC) è stata definita come una tosse che non era associata a una condizione di comorbidità nonostante una valutazione clinica approfondita.

L'obiettivo primario di entrambi gli studi di Fase III era valutare l'efficacia di Lyfnua nel ridurre la frequenza della tosse nelle 24 ore rispetto al placebo. La riduzione della frequenza della tosse da svegli e la qualità di vita specifica per la tosse erano gli obiettivi secondari. In entrambi gli studi, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere le dosi di Lyfnua 45 mg, 15 mg o placebo due volte al giorno. Il periodo primario di efficacia per COUGH-1 (NCT03449134) era di 12 settimane, seguite da un periodo di estensione in cieco di 40 settimane. Il periodo primario di efficacia per COUGH-2 (NCT03449147) era di 24 settimane, seguite da un periodo di estensione in cieco di 28 settimane.

I pazienti arruolati in COUGH-1 e COUGH-2 erano non fumatori, non erano trattati con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), avevano ricevuto una diagnosi di RCC o UCC e avevano tosse cronica da più di 1 anno. La maggior parte dei pazienti era di sesso femminile (75 %), di etnia bianca (80 %) e di provenienza europea (53 %) con un'età media di 58 anni (range da 19 a 89 anni) e il 7 % dei pazienti era di età superiore a 75 anni. Il 61,5 % sul totale dei pazienti aveva ricevuto una diagnosi di RCC, il 38,5 % una diagnosi di UCC e la durata media della tosse cronica era pari a 11 anni.

#### *Frequenza della tosse*

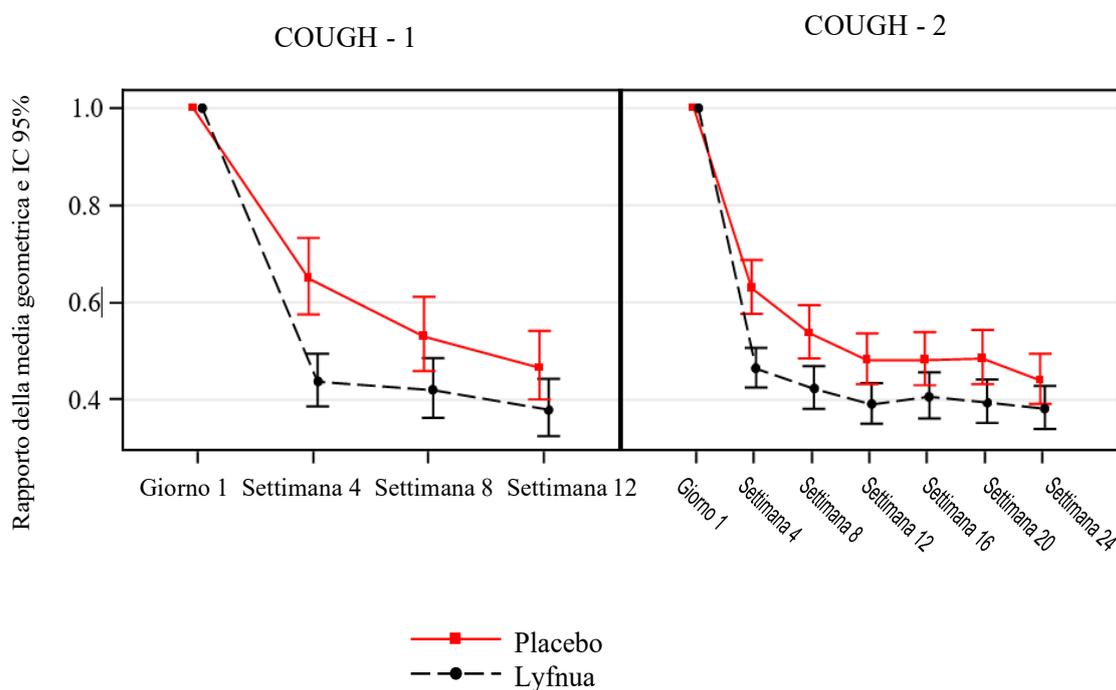
In COUGH-1 e COUGH-2, i pazienti trattati con Lyfnua 45 mg due volte al giorno hanno dimostrato una riduzione significativa della frequenza della tosse nelle 24 ore rispetto al placebo (Tabella 2). La riduzione della frequenza della tosse nelle 24 ore è stata osservata entro la Settimana 4 e ha persistito per l'intero periodo primario di efficacia (12 settimane in COUGH-1 e 24 settimane in COUGH-2; Figura 1).

Il gruppo trattato con gefapixant 15 mg due volte al giorno non ha dimostrato alcuna riduzione significativa della frequenza della tosse nelle 24 ore in entrambi gli studi.

**Tabella 2: Risultati relativi alla frequenza della tosse nelle 24 ore per Lyfnua 45 mg due volte al giorno (COUGH-1 e COUGH-2)**

	COUGH-1		COUGH-2	
	Lyfnua	Placebo	Lyfnua	Placebo
N	243	243	439	435
<b>Endpoint primario di efficacia</b>				
<b>Frequenza della tosse nelle 24 ore (colpi di tosse all'ora)</b>				
Basale (media geometrica)	18,24	22,83	18,55	19,48
Settimana 12 (COUGH-1) o Settimana 24 (COUGH-2) (media geometrica)	7,05	10,33	6,83	8,34
Settimana 12 (COUGH-1) o Settimana 24 (COUGH-2) (% riduzione rispetto al basale)	-61,35	-54,77	-63,17	-57,19
Riduzione rispetto al placebo (% riduzione e IC 95 %)†	-18,52 (-32,76;-1,28)		-13,29 (-24,74;-0,10)	
p-value	0,036		0,048	
N = numero di partecipanti inclusi nell'analisi. IC = intervallo di confidenza. † I valori di riferimento mancanti sono stati calcolati in base al sesso e alla regione, seguiti da calcoli multipli dei dati mancanti (m = 50 set di dati calcolati) di tutte le visite di follow-up utilizzando trattamento, sesso, regione e le altre visite di follow-up come covariate. Dopo il calcolo, è stata condotta un'analisi del modello di covarianza (ANCOVA) al punto temporale di interesse, aggiustando per covariate di trattamento, valore al basale, sesso e regione.				

**Figura 1: Analisi della frequenza della tosse nelle 24 ore nel corso del tempo per Lyfnua 45 mg due volte al giorno (COUGH-1 e COUGH-2)**



*Qualità di vita specifica per la tosse*

COUGH-2 è stato appositamente ideato per valutare l’impatto di Lyfnua sulla qualità di vita specifica per la tosse rispetto al placebo come misurato dal *Leicester Cough Questionnaire* (LCQ) (i possibili punteggi sono compresi nel range da 3 a 21 e i punteggi più elevati indicano una qualità di vita migliore). Un aumento di  $\geq 1,3$  punti rispetto al basale nel punteggio totale LCQ è stato definito come clinicamente significativo. In COUGH-2, le probabilità di un miglioramento clinicamente significativo nella qualità di vita specifica per la tosse erano significativamente maggiori nel gruppo trattato con Lyfnua 45 mg rispetto al gruppo placebo, come misurato alla Settimana 24 (vedere Tabella 3).

**Tabella 3: Qualità di vita specifica per la tosse per Lyfnua 45 mg due volte al giorno (COUGH-2): percentuale di pazienti con aumento  $\geq 1,3$  punti rispetto al basale nel punteggio totale LCQ alla Settimana 24**

	Lyfnua	Placebo
N	439	435
Pazienti con risposta* (%)	75,7	68,1
Odds ratio stimato vs. placebo (IC 95 %) <sup>†</sup>	1,46 (1,07; 1,99)	
Differenza stimata <sup>†</sup> vs. placebo (IC 95 %) <sup>††</sup>	7,63 (1,34; 13,76)	
p-value <sup>†</sup>	0,016	

N = numero di soggetti con dati disponibili alla Settimana 24.

\* Percentuale di pazienti con risposta alla Settimana 24. Il numero di pazienti con risposta è stato calcolato facendo la media delle imputazioni multiple; ci sono stati circa 332 e 296 pazienti con risposta rispettivamente nel braccio Lyfnua e nel braccio placebo.

IC = intervallo di confidenza. LCQ = *Leicester Cough Questionnaire*.

† I valori di riferimento mancanti sono stati calcolati in base al sesso e alla regione, seguiti da calcoli multipli dei dati mancanti (m = 50 set di dati calcolati) di tutte le visite di follow-up utilizzando trattamento, sesso, regione e le altre visite di follow-up come covariate. Dopo il calcolo, è stata condotta la regressione logistica sui punteggi dicotomizzati al punto temporale di interesse, aggiustando per covariate di trattamento, punteggio LCQ totale (continuo) al basale, sesso e regione.

†† Sulla base del metodo bootstrap.

## Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Lyfnua (gefapixant) in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica in trattamento per la tosse cronica refrattaria o inspiegabile (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Le proprietà farmacocinetiche di gefapixant sono state studiate in adulti sani e in adulti con RCC o UCC e sono risultate simili tra le due popolazioni. L'AUC plasmatica allo stato stazionario e il picco di concentrazione ( $C_{max}$ ) sono pari a 4.144 ng hr/mL e 531 ng/mL con il trattamento con gefapixant 45 mg due volte al giorno. Lo stato stazionario si raggiunge entro 2 giorni, con un rapporto di accumulazione da 1,4 a 1,5 volte.

### Assorbimento

In seguito alla somministrazione orale di gefapixant, il tempo impiegato per raggiungere le concentrazioni di picco plasmatiche ( $T_{max}$ ) era compreso tra 1 e 4 ore. Gli aumenti dell'esposizione sono proporzionali alla dose in seguito alla somministrazione di molteplici dosi fino a 300 mg due volte al giorno. La frazione assorbita per gefapixant è almeno pari al 78 %.

### *Effetti del cibo*

Rispetto a condizioni di digiuno, la somministrazione orale di una singola dose di gefapixant 50 mg con un pasto standard ricco di grassi e ad alto contenuto calorico non ha avuto effetti sull'AUC o la  $C_{max}$  di gefapixant.

### Distribuzione

Sulla base delle analisi farmacocinetiche della popolazione, si stima che il volume di distribuzione evidente allo stato stazionario medio sia pari a 138 L in seguito alla somministrazione orale di una dose da 45 mg.

*In vitro*, gefapixant mostra un ridotto legame alle proteine plasmatiche (55 %) e presenta un rapporto sangue-plasma di 1:1. Sulla base di studi preclinici, gefapixant ha una ridotta penetrazione nel SNC.

### Biotrasformazione

Il metabolismo epatico è una via minore di eliminazione di gefapixant, che coinvolge ossidazione e glucuronidazione. In seguito alla somministrazione orale di [ $^{14}C$ ] gefapixant, il 14 % della dose somministrata è stato recuperato sotto forma di metaboliti nell'urina e nelle feci. Gefapixant inalterato è il maggiore componente associato al farmaco nel plasma (87 %) e ciascun metabolita circolante rappresenta meno del 10 % della radioattività totale rilevata.

### Eliminazione

L'escrezione renale è la principale via di eliminazione di gefapixant e coinvolge sia la filtrazione renale passiva sia i meccanismi di trasporto attivi. Gefapixant viene recuperato nelle urine come farmaco immodificato (~64 %) o metaboliti (~12 %), mentre la parte restante viene recuperata nelle feci come farmaco immodificato (~20 %) o metaboliti (~2 %). Si stima che la secrezione renale attiva

rappresenti  $\leq 50\%$  dell'eliminazione totale. *In vitro*, gefapixant è un substrato dei trasportatori MATE1, MATE2K, P-gp e BCRP. Gefapixant ha un'emivita terminale ( $t_{1/2}$ ) di 6-10 ore.

### Popolazioni speciali

#### *Compromissione renale*

L'escrezione renale è la principale via di eliminazione di gefapixant. Una compromissione renale lieve o moderata ( $eGFR \geq 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) non ha alcun effetto clinicamente significativo sull'esposizione di gefapixant.

In un'analisi farmacocinetica della popolazione che ha incluso pazienti con tosse cronica refrattaria o inspiegabile, è stato previsto un aumento di AUC e  $C_{max}$  medie di gefapixant rispettivamente dell'89 % e del 54 % in pazienti con compromissione renale severa ( $eGFR < 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) rispetto a quelli con una funzione renale nella norma. Per mantenere esposizioni sistemiche simili a quelle dei pazienti con funzione renale nella norma, si raccomanda un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.2).

#### *Compromissione epatica*

Il metabolismo epatico è una via minore di eliminazione. La maggior parte di una dose orale è stata recuperata come farmaco immodificato nell'urina (64 %) o nelle feci (20 %). Non è stato condotto uno studio apposito su pazienti con compromissione epatica, poiché le probabilità che la compromissione epatica abbia un effetto clinicamente significativo sull'esposizione sono ridotte (vedere paragrafo 4.2).

#### *Effetti su età, peso corporeo, sesso, etnia*

Sulla base di un'analisi farmacocinetica della popolazione, età, peso corporeo, sesso, etnia non hanno alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di gefapixant.

### Interazioni farmacologiche

#### *Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di gefapixant*

Il metabolismo epatico è una via minore di eliminazione di gefapixant e il potenziale di interazioni farmacologiche clinicamente significative per gefapixant con la somministrazione concomitante di inibitori o induttori degli enzimi del citocromo P450 (CYP) o uridin-5'-acido difosfoglucuronico-glucuronosiltransferasi (UGT) è ridotto.

L'uso concomitante di un inibitore della pompa protonica, omeprazolo, non ha avuto alcun effetto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di gefapixant.

Sulla base di studi *in vitro*, gefapixant è un substrato dei trasportatori di efflusso MATE1 (Multidrug And Toxin Extrusion 1), MATE2K, P-glicoproteina (P-gp) e proteina della resistenza del cancro al seno (BCRP). In uno studio clinico di Fase I, una singola dose di pirimetamina inibitrice di MATE1/MATE2K ha incrementato l'AUC di gefapixant del 24 %, una cifra non clinicamente significativa e che non ha avuto alcun impatto sulla  $C_{max}$  di gefapixant.

#### *Effetti di gefapixant sulla farmacocinetica di altri medicinali*

Sulla base di studi *in vitro*, il potenziale che gefapixant provochi un'inibizione o induzione del CYP è ridotto ed è pertanto poco probabile che gefapixant sia in grado di influire sul metabolismo CYP-mediato di altri farmaci.

Gefapixant è un inibitore di MATE1, MATE2K e OATP1B1 (polipeptide trasportatore di anioni organici 1B1) e OATP1B3 *in vitro*. Tuttavia, il rischio di interazioni farmacologiche clinicamente significative attraverso l'inibizione di questi trasportatori è ridotto per gefapixant somministrato a 45 mg due volte al giorno. La rilevanza clinica dell'inibizione *in vitro* di OCT1 (trasportatore di cationi organici 1) da parte di gefapixant non è stata stabilita. In uno studio clinico di Fase I, molteplici dosi di gefapixant 45 mg non hanno influito sull'esposizione della pitavastatina substrato di OATP1B.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

#### Tossicità a dosi ripetute

Si sono verificati casi di cristalluria negli animali di laboratorio a cui è stato somministrato gefapixant ed è stato confermato che la maggior parte dei cristalli urinari era composta da gefapixant.

In uno studio della durata di sei mesi sulla tossicità a dosi ripetute condotto su ratti, sono state osservate variazioni microscopiche nel rene (tubuli distesi a causa della presenza di materiale cristallino, degenerazione delle cellule epiteliali che rivestono i tubuli e infiammazione dell'interstizio), nell'uretere (dilatazione e infiammazione) e nella vescica (iperplasia cellulare transitoria) a un'esposizione 9 volte superiore alla dose massima raccomandata nell'uomo (*maximum recommended human dose*, MRHD).

In uno studio della durata di nove mesi sulla tossicità orale a dosi ripetute condotto su cani, sono stati osservati cristalli nelle urine e, in un cane di sesso maschile a un'esposizione 35 volte superiore alla MRHD, un'osservazione microscopica di una degenerazione focale minima dei tubuli, con coinvolgimento occasionale di tubuli corticali.

#### Cancerogenicità

Gli studi di cancerogenicità condotti su ratti (durata di 2 anni) e topi transgenici di tipo rasH2 (durata di 6 mesi) con gefapixant non hanno mostrato alcuna evidenza di potenziale cancerogeno (nessun tumore correlato al trattamento) a esposizioni fino a 9 volte (per i ratti) e 4 volte (per i topi) superiori alla MRHD.

#### Mutagenesi

Gefapixant non è risultato genotossico in una batteria di saggi *in vitro* o *in vivo* che includevano mutagenesi microbica, aberrazione cromosomica in linfociti umani del sangue periferico e nel test del micronucleo *in vivo* su ratti.

#### Tossicità riproduttiva

In studi di riproduzione animale, la somministrazione orale di gefapixant a ratti e conigli gravide durante il periodo di organogenesi non ha mostrato evidenze di teratogenicità o letalità embrionofetale a esposizioni (AUC) 6 volte (per i ratti) e 34 volte (per i conigli) superiori alla MRHD. Una lieve riduzione del peso fetale nei ratti, associata a tossicità materna, è stata osservata a un'esposizione circa 11 volte superiore alla MRHD.

Gli studi condotti su ratti e conigli gravide hanno dimostrato che gefapixant viene trasferito al feto tramite la placenta, con concentrazioni plasmatiche fetali che raggiungono il 21 % (per i ratti) e il 25 % (per i conigli) della concentrazione materna osservata al giorno 20 di gestazione.

In uno studio sull'allattamento, gefapixant è stato escreto nel latte materno dei ratti dopo la somministrazione per via orale (un'esposizione fino a 9 volte superiore alla MRHD) nel giorno 10 di allattamento, con concentrazioni nel latte 4 volte superiori alla concentrazione plasmatica materna osservata 1 ora dopo la dose il giorno 10 di allattamento.

Non sono stati osservati effetti su fertilità, accoppiamento o nelle prime fasi dello sviluppo embrionale quando gefapixant è stato somministrato a ratti di sesso maschile e femminile con un'esposizione fino a 9 volte superiore alla MRHD.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Silice, colloidale anidra (E551)  
Crospovidone (E1202)  
Ipromellosa (E464)  
Magnesio stearato (E470b)  
Mannitolo (E421)  
Cellulosa microcristallina (E460)  
Sodio stearyl fumarato

#### Rivestimento della compressa

Ipromellosa (E464)  
Titanio diossido(E171)  
Triacetina (E1518)  
Ossido di ferro rosso (E172)  
Cera carnauba (E903)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister bianchi opachi in PVC/PE/PVdC con copertura in alluminio da premere.  
Confezioni da 28, 56 e 98 compresse rivestite con film in blister non perforati (14 compresse per blister) e confezioni multiple contenenti 196 compresse rivestite con film (2 confezioni da 98) in blister non perforati.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 15 settembre 2023

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

15 settembre 2023

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.