

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lyfnua 45 mg tabletti, kalvopäällysteinen

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää gefapiksanttisitraattia määrän, joka vastaa 45 mg:aa gefapiksanttia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen (tabletti)

Vaaleanpunainen, 10 mm:n kokoinen, pyöreä ja kupera tabletti, jossa toisella puolella on merkintä ”777” ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Lyfnua on tarkoitettu aikuisille refraktorisen pitkäkestoisen yskän tai selittämättömän pitkäkestoisen yskän hoitoon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suosittelun gefapiksanttiannos on yksi 45 mg:n tabletti suun kautta kahdesti päivässä ruoan kanssa tai tyhjään mahaan.

#### *Unohtunut annos*

Potilaille on neuvottava, että jos annos unohtuu, kyseinen annos jätetään väliin ja hoitoa jatketaan tavanomaisen aikataulun mukaisesti. Seuraavaa annosta ei pidä ottaa kaksinkertaisena eikä määrättyä annosta suurempana.

#### Erityisryhmät

#### *Iäkkäät potilaat (≥ 65-vuotiaat)*

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäillä potilailla (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Gefapiksantin tiedetään erittyvän huomattavissa määrin munuaisten kautta. Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminnan heikentyminen on todennäköisempää, joten gefapiksantin aiheuttamien haittavaikutusten riski saattaa olla näillä potilailla suurentunut. Alkuvaiheessa lääkkeen antotiheyden suhteen on noudatettava varovaisuutta.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annoksen muuttaminen on tarpeen potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja jotka eivät tarvitse dialyysihoitoa. Annosta on pienennettävä yhteen 45 mg:n tablettiin, joka otetaan kerran vuorokaudessa.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Potilaista, joilla on dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus, on saatavilla liian vähän tietoa annostussuositusten tekemiseksi (ks. kohta 5.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei ole tutkittu. Annoksen muuttamista ei kuitenkaan suositella, koska gefapiksantti eliminoituu vain vähäisessä määrin metaboloitumalla maksassa (ks. kohta 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Ei ole asianmukaista käyttää Lyfnua-valmistetta pediatrisille potilaille (alle 18-vuotiaille) refraktorisen tai selittämättömän, pitkäkestoisen yskän hoitoon.

### Antotapa

Suun kautta.

Tabletit niellään kokonaisina, ja ne voidaan ottaa joko ruoan kanssa tai tyhjään mahaan. Potilaita on neuvottava, ettei tabletteja saa rikkoa, murskata eikä pureskella.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Obstruktiivinen uniapnea

Potilailla, joilla oli keskivaikea tai vaikea obstruktiivinen uniapnea (n = 19) ja jotka eivät käyttäneet PAP-hoitoa (ylipainehengityslaitetta), joka ilta nukkumaan mennessä otettuun 180 mg:n gefapiksanttiannokseen liittyi lumehoitoon verrattuna pienempi SaO<sub>2</sub>-keskiarvo ja suurempi sen ajan keskiarvo, jona SaO<sub>2</sub> oli alle 90 % kaikkien univaiheiden aikana. Näiden löydösten kliinistä merkitystä gefapiksantin (45 mg kahdesti päivässä) käytölle sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on refraktorinen tai selittämätön pitkäkestoinen yskä ja samanaikainen obstruktiivinen uniapnea, ei tunneta. Obstruktiivista uniapneaa sairastaville potilaille on harkittava uniapnean asianmukaista hoitoa ennen gefapiksanttihoitoa aloittamista.

### Yliherkkyys

Gefapiksantti sisältää sulfonamidiosan, mutta lääkeaineen katsotaan olevan ei-sulfonyyliaryyliamiini. Gefapiksanttia ei ole tutkittu potilailla, joilla on anamneesissa yliherkkyttä sulfonamideille. Siksi ristiylherkkyttä sulfonamidiyliherkkytyden kanssa ei voida sulkea pois. Gefapiksanttia on käytettävä varoen potilailla, joiden tiedetään olevan yliherkkiä sulfonamideille.

### Akuutti alahengitystieinfektio

Gefapiksanttihoito on arvioitava ja sitä on muutettava yksilöllisesti potilailla, joille kehittyy akuutti alahengitystieinfektio (ks. kohta 5.1).

### Makuaistiin liittyvät haittavaikutukset

Makuaistiin liittyviä haittavaikutuksia ilmoitettiin kliinisissä tutkimuksissa hyvin yleisesti. Useimmilla potilailla nämä haittavaikutukset korjaantuivat pian gefapiksanttihoitoa lopettamisen jälkeen.

(mediaaniaika 5 päivää). Muutamilla potilailla nämä reaktiot jatkuivat yli vuoden ajan hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.8).

#### Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

*In vitro* -tutkimusten perusteella (ks. kohta 5.2) tehtiin asiaankuuluvia kliinisiä yhteisvaikutustutkimuksia. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei ole tunnistettu.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja gefapiksantin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Lyfnua-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana ja naisilla, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

##### Imetys

Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet gefapiksantin erittyvän rintamaitoon (ks. kohta 5.3).

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Lyfnua-hoito, ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

##### Hedelmällisyys

Gefapiksantin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoa. Gefapiksantihoidolla ei ole todettu olevan vaikutuksia rottien paritteluun tai hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Gefapiksantilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Yksittäistapauksissa gefapiksantin annon jälkeen saattaa ilmetä huimausta, joka saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat olleet dysgeusia (41 %), ageusia (15 %) ja hypogeusia (11 %).

## Haittavaikutustaulukko

Gefapiksantin turvallisuutta arvioitiin kahdessa vaiheen III kliinisessä tutkimuksessa (COUGH-1 ja COUGH-2). Niihin osallistui yhteensä 1 369 potilasta, jotka saivat gefapiksanttia (15 mg tai 45 mg kahdesti päivässä) (ks. kohta 5.1). Gefapiksanttialtistuksen kesto oli 52 viikkoa.

Seuraavassa taulukossa luetellaan kliinisissä tutkimuksissa gefapiksanttihoidon yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja esiintymistiheyden mukaan.

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1 / 1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1 / 10\ 000$ ,  $< 1 / 1\ 000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1 / 10\ 000$ ).

**Taulukko 1: Haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutukset</b>
<b>Infektiot</b>	
Yleinen	Ylähengitystieinfektio
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Yleinen	Ruokahalun heikentyminen
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleinen	Dysgeusia*, ageusia, hypogeusia
Yleinen	Makuaistin häiriö, huimaus
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yleinen	Yskä**, kipu suun ja nielun alueella
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Yleinen	Pahoinvointi, ripuli, suun kuivuminen, syljen liikaeritys, ylävatsakipu, dyspepsia, suun hypoestesia, suun parestesia
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Yleinen	Unettomuus
<b>Munuaiset ja virtsatie</b>	
Melko harvinainen	Virtsatiekivi, nefrolitiaasi, virtsarakkovi

\*Dysgeusiaa ilmoitettiin yleisesti seuraavasti: karvas maku, metallinen maku tai suolainen maku.

\*\*Yskä-haittavaikutus sisältää seuraavat ilmoitukset: ”yskän paheneminen”, ”yskän pahenemisvaiheet”, ”yskän lisääntyminen” ja ”lisääntynyt yskä”.

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### *Makuaistiin liittyvät haittavaikutukset*

Suurimmalla osalla potilaista, joilla oli makuaistiin liittyviä haittavaikutuksia (dysgeusia, ageusia, hypogeusia tai makuaistin häiriö), haittavaikutus ilmeni 9 päivän kuluessa gefapiksanttihoiton aloittamisesta; valtaosa haittavaikutuksista oli vaikeusasteeltaan lieviä (65 %) tai keskivaikeita (32 %). Makuaistiin liittyvät haittavaikutukset korjaantuivat 96 %:lla potilaista, ja 25 % ilmoitti haitan korjaantuneen viimeisen gefapiksanttiannoksen saamisen aikaan tai ennen sitä. Makuaistiin liittyvät haittavaikutukset kestivät yli vuoden ajan hoidon lopettamisen jälkeen 1,6 %:lla potilaista (7/447) gefapiksanttiryhmässä ja 12,8 %:lla potilaista (6/47) lumelääkeryhmässä. Gefapiksanttihoitoa saaneista potilaista 22 %:lla ilmeni haittavaikutuksia, jotka johtivat hoidon lopettamiseen. Yleisimmin ilmoitetut hoidon lopettamiseen johtaneet haittavaikutukset olivat dysgeusia (9 %) ja ageusia (4 %).

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

### **4.9 Yliannostus**

Kliinisessä tutkimuksessa, jossa 8 terveelle tutkittavalle annettiin gefapiksantia 1 800 mg kahdesti päivässä (40-kertainen annos ihmiselle suositeltuun annokseen nähden) enintään 14 päivän ajan, tutkittavien virtsassa havaittiin gefapiksantista muodostuneita kiteitä. Munuaisiin tai virtsateihin kohdistuvista vaurioista ei havaittu näyttöä.

Vaiheen III tutkimusten aikana ilmoitettujen yliannostustapausten yhteydessä ei ilmoitettu haittatapahtumia.

Yliannostustapauksessa potilasta on tarkkailtava haittavaikutusten varalta, ja asianmukaiset tukitoimet on aloitettava. Gefapiksanti poistuu osittain hemodialyysillä.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut yskänhillitsijät, ATC-koodi: R05DB29

#### Vaikutusmekanismi

Gefapiksantti on selektiivinen P2X3-reseptorin antagonisti. Gefapiksantti vaikuttaa myös P2X2/3-reseptorialatyyppejä vastaan. P2X3-reseptorit ovat ATP:n säätlemiä ionikanavia, joita on hengitysteissä kiertäjähormon sensorisissa C-hermosyissä. C-hermosyyt aktivoituvat reaktion tulehdukseen tai ärsyttäviin kemikaaleihin. ATP:ta vapautuu hengitysteiden limakalvojen soluista tulehdusolosuhteissa. C-hermosyyt tulkitsevat solunulkoisen ATP:n sitoutumisen P2X3-reseptoreihin vaurion merkiksi. Potilas aistii C-hermosyiden aktivaation tarpeena yskää, ja yskänrefleksi aktivoituu. P2X3-reseptorivälitteisen ATP-signaalinvälityksen salpaus vähentää solunulkoisen ATP:n indusoimaa liiallista tuntohermojen aktivaatiota ja liiallista yskää.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Lyfnua-valmisteen tehoa refraktorisen tai selittämättömän pitkäkestoisen yskän hoidossa arvioitiin kahdessa 52 viikon pituisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistuneilla aikuisilla oli joko refraktorinen tai selittämätön pitkäkestoinen yskä. Refraktorisen pitkäkestoisen yskän määritelmänä oli samanaikaiseen sairauteen (esim. astmaan, ruokatorven refluksitautiin tai ylähengitysteiden yskäoireyhtymään) liittyvä yskä, joka jatkui samanaikaisen sairauden asianmukaisesta hoidosta huolimatta. Selittämättömän pitkäkestoisen yskän määritelmänä oli yskä, johon ei havaittu liittyvän mitään samanaikaista sairautta huolellisesta kliinisestä arvioinnista huolimatta.

Kummankin vaiheen III tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli arvioida Lyfnua-hoidon tehoa 24 tunnin yskimistiheyden pienentämisessä lumelääkkeeseen verrattuna. Toissijaisia tavoitteita olivat pienentynyt yskimistiheys valveillaolon aikana ja yskäspesifinen elämänlaatu. Kummassakin tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin saamaan Lyfnua-valmistetta kahdesti päivässä annoksilla 45 mg tai 15 mg tai lumelääkettä. COUGH-1-tutkimuksen (NCT03449134) ensisijainen tehon arviointijakso kesti 12 viikkoa, minkä jälkeen oli 40 viikon pituinen sokkoutettu jatkovaihe. COUGH-2-tutkimuksen (NCT03449147) ensisijainen tehon arviointijakso kesti 24 viikkoa, minkä jälkeen oli 28 viikon pituinen sokkoutettu jatkovaihe.

COUGH-1- ja COUGH-2-tutkimuksiin otetut potilaat olivat sillä hetkellä tupakoimattomia, eivät käyttäneet angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjiä, heillä oli todettu refraktorinen tai selittämätön pitkäkestoinen yskä, ja yskä oli jatkunut yli 1 vuoden ajan. Useimmat potilaat olivat naispuolisia (75 %), valkoihoisia (80 %) ja eurooppalaisia (53 %); ikäkeskiarvo oli 58 vuotta (vaihteluväli 19–89 vuotta), ja 7 % potilaista oli yli 75-vuotiaita. Yhteensä 61,5 %:lla potilaista oli todettu refraktorinen pitkäkestoinen yskä ja 38,5 %:lla selittämätön pitkäkestoinen yskä. Pitkäkestoisesta yskästä keskimääräinen kesto oli 11 vuotta.

#### *Yskimistiheys*

COUGH-1- ja COUGH-2-tutkimuksissa potilailla, jotka saivat Lyfnua-hoitoa 45 mg kahdesti päivässä, todettiin 24 tunnin yskimistiheyden pienentyneen merkitsevästi verrattuna lumehoitoon (taulukko 2). 24 tunnin yskimistiheyden pieneminen havaittiin viikkoon 4 mennessä, ja vaikutus säilyi koko ensisijaisen tehojakson ajan (12 viikkoa COUGH-1-tutkimuksessa ja 24 viikkoa COUGH-2-tutkimuksessa; kuva 1).

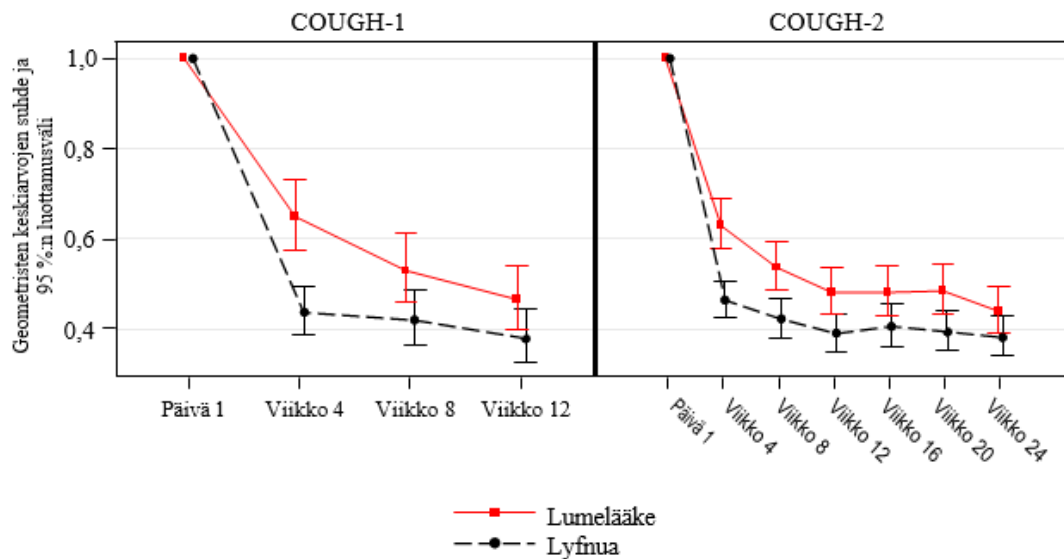
Gefapiksantia 15 mg kahdesti päivässä saaneiden tutkittavien ryhmässä ei havaittu merkitsevää 24 tunnin yskimistiheyden pienemistä kummassakaan tutkimuksessa.

#### **Taulukko 2: 24 tunnin yskimistiheys, Lyfnua 45 mg kahdesti päivässä -hoidon tulokset (COUGH-1 ja COUGH-2)**

	COUGH-1		COUGH-2	
	Lyfnua	Lumelääke	Lyfnua	Lumelääke
N	243	243	439	435
<b>Ensisijainen tehoa koskeva päätemuuttuja</b>				
<b>24 tunnin yskimistiheys (yskäisyjen määrä tunnissa)</b>				
Lähtötilanne (geometrisen keskiarvo)	18,24	22,83	18,55	19,48
Viikko 12 (COUGH-1) tai viikko 24 (COUGH-2) (geometrisen keskiarvo)	7,05	10,33	6,83	8,34
Viikko 12 (COUGH-1) tai viikko 24 (COUGH-2) (prosentuaalinen pieneminen lähtötilanteesta)	-61,35	-54,77	-63,17	-57,19
Vähentyminen suhteessa lumelääkkeeseen (prosentuaalinen pieneminen ja 95 %:n luottamusväli) <sup>†</sup>	-18,52 (-32,76, -1,28)		-13,29 (-24,74, -0,10)	
p-arvo	0,036		0,048	
N = Analyysiin sisältyneiden tutkittavien kokonaismäärä.				
<sup>†</sup> Puuttuvat lähtötilanteen arvot imputoituihin sukupuoliin ja maantieteellisen alueen perusteella, minkä jälkeen tehtiin puuttuvien tietojen moni-imputointi (m = 50 imputoitua tietoaainetta) kaikkien seurantakäyntien osalta käyttäen kovariaatteina hoitoa,				

sukupuolta, maantieteellistä aluetta ja muita seurantakäyntejä. Imputoinnin jälkeen suoritettiin kovarianssianalyysi (ANCOVA) tarkasteltuna ajankohtana, ja tulokset korjattiin hoidon, lähtötilanteen, sukupuolen ja maantieteellisen alueen kovariaattien suhteen.

**Kuva 1: 24 tunnin yskimistiheyden analyysi ajan myötä Lyfnua 45 mg kahdesti päivässä -hoidolla (COUGH-1 ja COUGH-2)**



#### Yskäspesifinen elämänlaatu

COUGH-2-tutkimus suunniteltiin nimenomaan arvioimaan Lyfnua-hoidon vaikutusta yskäspesifiseen elämänlaatuun verrattuna lumehoitoon ja mitattuna LCQ-kyselylomakkeella (Leicester Cough Questionnaire; mahdollisten pistemäärien vaihteluväli on 3–21, ja suurempi pistemäärä tarkoittaa parempaa elämänlaatua). LCQ-kokonaispistemäärän suureneminen lähtötilanteesta vähintään 1,3 pisteellä määriteltiin kliinisesti merkittäväksi. COUGH-2-tutkimuksessa yskäspesifisen elämänlaadun kliinisesti merkittävä paraneminen oli merkitsevästi todennäköisempää Lyfnua 45 mg -hoitoryhmässä kuin lumelääkeryhmässä viikon 24 kohdalla mitattuna (ks. taulukko 3).

**Taulukko 3: Yskäspesifinen elämänlaatu Lyfnua 45 mg kahdesti päivässä -hoitoa saaneilla (COUGH-2): niiden potilaiden osuus, joilla LCQ-kokonaispistemäärä viikolla 24 oli suurentunut lähtötilanteesta vähintään 1,3 pisteellä**

	Lyfnua	Lumelääke
N	439	435
Vasteen saaneita* (%)	75,7	68,1
Arvioitu kerroinsuhde vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli) <sup>†</sup>	1,46 (1,07, 1,99)	
Arvioitu ero <sup>†</sup> vs. lumelääke (95 %:n luottamusväli) <sup>††</sup>	7,63 (1,34, 13,76)	
p-arvo <sup>†</sup>	0,016	

N = Sellaisten tutkittavien määrä, joilta oli tietoja saatavilla viikon 24 kohdalla.  
 \* Vasteen saaneiden prosentiosuus viikon 24 kohdalla. Vasteen saaneiden lukumäärä on ilmoitettu usean imputoinnin keskiarvona. Lyfnua-valmistetta saaneessa ryhmässä oli noin 332 vasteen saanutta ja lumeryhmässä noin 296 vasteen saanutta.  
 LCQ = Leicester Cough Questionnaire.  
<sup>†</sup>Puuttuvat lähtötilanteen arvot imputoitiin sukupuolen ja maantieteellisen alueen perusteella, minkä jälkeen tehtiin puuttuvien tietojen moni-imputointi (m = 50 imputoitua tietoaineistoa) kaikkien seurantakäyntien osalta käyttäen kovariaatteina hoitoa, sukupuolta, maantieteellistä aluetta ja muita seurantakäyntejä. Imputoinnin jälkeen suoritettiin logistinen regressioanalyysi tarkastellun ajankohdan dikotomisoiduista pistemääristä, ja tulokset korjattiin hoidon, lähtötilanteen (jatkuvan) LCQ-kokonaispistemäärän, sukupuolen ja maantieteellisen alueen kovariaattien suhteen.  
<sup>††</sup>Perustuu bootstrap-menetelmään.



## Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Lyfnua-valmisteen (gefapiksantti) käytöstä selittämättömän tai pitkäkestoisen refraktorisen yskän hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Gefapiksantin farmakokinetiikkaa tutkittiin terveillä aikuisilla ja aikuisilla, joilla oli refraktorinen tai selittämätön pitkäkestoinen yskä, ja farmakokinetiikka oli näissä populaatioissa samankaltainen. Kun gefapiksanttia annetaan 45 mg kaksi kertaa vuorokaudessa, vakaan tilan keskimääräinen AUC plasmassa on 4 144 ng h/ml ja huippupitoisuus ( $C_{max}$ ) 531 ng/ml. Vakaa tila saavutetaan 2 vuorokauden kuluessa, ja kumulointumissuhde on 1,4–1,5-kertainen.

### Imeytyminen

Kun gefapiksanttia annettiin suun kautta, aika huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa ( $t_{max}$ ) oli 1–4 tuntia. Toistuvilla annoksilla altistus suurenee suhteessa annokseen, kun annokset ovat enintään 300 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Gefapiksantin imeytyvä osuus on vähintään 78 %.

### *Ruoan vaikutus*

Gefapiksantin 50 mg:n kerta-annoksen anto suun kautta tavanomaisen runsasrasvaisen ja runsaskalorisen aterian yhteydessä ei paastotilaan verrattuna vaikuttanut gefapiksantin AUC- tai  $C_{max}$ -arvoihin.

### Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella keskimääräinen vakaan tilan näennäinen jakautumistilavuus on suun kautta otetun 45 mg:n annoksen jälkeen arviolta 138 litraa.

*In vitro* gefapiksantin sitoutuminen proteiineihin on vähäistä (55 %), ja veren ja plasman gefapiksanttipitoisuuksien suhde on 1,1. Prekliinisten tutkimusten perusteella gefapiksantin pääsy keskushermostoon on vähäistä.

### Biotransformaatio

Maksametabolian merkitys gefapiksantin eliminaatiossa on pieni, ja siihen kuuluvat hapettuminen ja glukuronidaatio. Kun [ $^{14}C$ ]-gefapiksanttia annettiin suun kautta, 14 % annetusta annoksesta havaittiin metaboliitteina virtsassa ja ulosteessa. Muuttumaton gefapiksantti on pääasiallinen lääkeaineeseen liittyvä komponentti plasmassa (87 %), ja kunkin verenkierron havaitun metaboliitin osuus oli alle 10 %:sta havaitusta kokonaisradioaktiivisuudesta.

### Eliminaatio

Gefapiksantin pääasiallinen eliminaatioreitti on erittyminen munuaisten kautta, ja siihen kuuluu sekä passiivisen suodatuksen että aktiivisen kuljetuksen mekanismeja. Gefapiksanttia havaitaan virtsassa kanta-aineena (~ 64 %) tai metaboliitteina (~ 12 %), ja loppuosa on ulosteessa kanta-aineena (~ 20 %) tai metaboliitteina (~ 2 %). Aktiivisen munuaisten kautta tapahtuvan erityksen osuudeksi arvioitiin ≤ 50 % kokonaiseliminaatiosta. *In vitro* gefapiksantti on MATE1-, MATE2K-, P-gp- ja BCRP-kuljettajaproteiinien substraatti. Gefapiksantin terminaalinen puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) on 6–10 tuntia.

## Erityisryhmät

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Gefapiksantin pääasiallinen eliminaatioreitti on erittyminen munuaisten kautta. Lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (eGFR  $\geq$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ei vaikuta gefapiksanttialtistukseen kliinisesti merkittävästi.

Populaatiofarmakokineettisissä analyysissä arvioitiin potilaita, joilla oli refraktorinen tai selittämätön pitkäkestoinen yskä. Keskimääräisen AUC-arvon ennustettiin suurenevan 89 % ja keskimääräisen C<sub>max</sub>-arvon 54 % potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), verrattuna potilaisiin, joilla munuaiset toimivat normaalisti. Jotta systeeminen altistus pysyisi samankaltaisena kuin potilailla, joilla munuaiset toimivat normaalisti, suositellaan annoksen muuttamista (ks. kohta 4.2).

### *Maksan vajaatoiminta*

Maksametabolian merkitys lääkeaineen eliminaatiossa on pieni. Suurin osa suun kautta otetusta annoksesta todettiin muuttumattomana kanta-aineena virtsassa (64 %) tai ulosteessa (20 %). Nimenomaan maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty erillistä tutkimusta, koska maksan vajaatoiminta ei todennäköisesti vaikuta altistukseen kliinisesti merkittävästi (ks. kohta 4.2).

### *Iän, painon, sukupuolen, etnisen taustan ja rodun vaikutukset*

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä, painolla, sukupuolella, etnisellä taustalla ja rodulla ei ole kliinisesti merkittäviä vaikutuksia gefapiksantin farmakokinetiikkaan.

## Lääkkeiden yhteisvaikutukset

### *Muiden lääkkeiden vaikutukset gefapiksantin farmakokinetiikkaan*

Maksametabolian merkitys gefapiksantin eliminaatiossa on vähäinen, ja kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten todennäköisyys on pieni, kun gefapiksanttia annetaan samanaikaisesti sytokromi P<sub>450</sub>:n (CYP:n) tai uridiini-5'-difosfaattiglukuronyylitransferaasin (UGT:n) estäjien tai indusorien kanssa.

Protonipumpun estäjä omepratsolin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi gefapiksantin farmakokinetiikkaan.

*In vitro* -tutkimusten perusteella gefapiksantti on substraatti effluksikuljettajaproteiineille MATE1 (multidrug and toxin extrusion 1), MATE2K, P-glykoproteiini (P-gp) ja rintasyövän resistenssiproteiini (BCRP). Vaiheen 1 kliinisessä tutkimuksessa kerta-annos pyrimetamiinia, joka on MATE1:n/MATE2K:n estäjä, suurensi gefapiksantin AUC-arvoa 24 %, mikä ei ole kliinisesti merkittävä suureneminen eikä vaikuttanut gefapiksantin C<sub>max</sub>-arvoon.

### *Gefapiksantin vaikutukset muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan*

*In vitro* -tutkimusten perusteella gefapiksantin kyky estää tai indusoida CYP-entsyymejä on pieni, joten on epätodennäköistä, että gefapiksantti vaikuttaisi muiden lääkkeiden CYP-välitteiseen metaboliaan.

Gefapiksantti on MATE1:n, MATE2K:n sekä orgaanisia anioneja kuljettavien polypeptidien 1B1 (OATP1B1) ja 1B3 (OATP1B3) estäjä *in vitro*. Näiden kuljettajaproteiinien estymisen vaikutuksesta ilmenevien kliinisesti merkittävien yhteisvaikutusten riski on kuitenkin pieni, kun gefapiksanttia annetaan 45 mg kaksi kertaa vuorokaudessa. Gefapiksantti estää orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 1:n (OCT1:n) toimintaa *in vitro*, mutta tämän seikan kliinistä merkitystä ei ole varmistettu. Vaiheen 1 kliinisessä tutkimuksessa gefapiksantin anto toistuvina 45 mg:n annoksina ei vaikuttanut altistukseen pitavastatiinille, OATP1B:n substraatile.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

#### Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

Gefapiksanttia saaneilla laboratorioeläimillä ilmeni kristalluriaa, ja suurimman osan virtsan kiteistä vahvistettiin koostuvan gefapiksantista.

Kuuden kuukauden pituisessa toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta arvioineessa tutkimuksessa rotilla havaittiin mikroskooppisia muutoksia munuaisissa (kidemateriaalin takia pingottuneet tubulukset, tubulusten sisäpinnan epiteelisolujen rappeutuminen ja interstitiumin tulehdusreaktio), virtsanjohtimissa (laajentuminen ja tulehdusreaktio) sekä virtsarakossa (transitiosellulaarinen hyperplasia), kun altistus oli 9-kertainen ihmiselle suositellun enimmäisannoksen aiheuttamaan altistukseen nähden.

Yhdeksän kuukauden pituisessa toistuvien oraalisten annosten aiheuttamaa toksisuutta arvioineessa tutkimuksessa koirilla havaittiin kiteitä virtsassa, ja mikroskooppilla havaittiin fokaalista, minimaalista tubulusten rappeumaa, myös joissakin kortikaalisissa tubuluksissa, yhdellä uroskoiralla, jonka altistus oli 35-kertainen ihmiselle suositellun enimmäisannoksen aiheuttamaan altistukseen nähden.

#### Karsinogeenisuus

Gefapiksantin karsinogeenisuutta koskeneissa tutkimuksissa rotilla (kesto 2 vuotta) ja rasH2-siirtogeenisillä hiirillä (kesto 6 kuukautta) ei havaittu näyttöä karsinogeenisuudesta (ei hoitoon liittyviä kasvaimia), kun altistukset olivat ihmiselle suositellun enimmäisannoksen aiheuttamaan altistukseen verrattuna enintään 9-kertaisia (rotilla) ja 4-kertaisia (hiirillä).

#### Mutageneesi

Gefapiksantti ei ollut genotoksinen *in vitro*- ja *in vivo* -määritysten sarjassa, jossa arvioitiin mutageneesiä mikrobeilla sekä kromosomipoikkeavuuksia ihmisen perifeerisen veren lymfosyyteissä ja *in vivo* mikrotumatestissä rotilla.

#### Lisääntymistoksisuus

Eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa tiineille rotille ja kaneille annettiin organogeenisvaiheen aikana suun kautta gefapiksanttia. Tutkimuksissa ei havaittu näyttöä teratogeenisuudesta tai alkio-/sikiöletaliteetista, kun altistukset (AUC) olivat ihmiselle suositellun enimmäisannoksen aiheuttamaan altistukseen nähden 6-kertaisia (rotilla) ja 34-kertaisia (kaneilla). Rotilla havaittiin sikiöiden painon vähäinen pieneneminen ja sen yhteydessä toksisuus emoille altistuksella, joka oli ihmiselle suositellun enimmäisannoksen aiheuttamaan altistukseen nähden noin 11-kertainen.

Tiineillä rotilla ja kaneilla tehdyt tutkimukset osoittivat, että gefapiksantti läpäisee istukan ja kulkeutuu sikiöön. Pitoisuus sikiön plasmassa oli enintään 21 % (rotilla) ja 25 % (kaneilla) emoilla tiineyspäivänä 20 havaituista pitoisuuksista.

Imetystä koskeneessa tutkimuksessa gefapiksantti erittyi imettävien rottien maitoon, kun se annettiin suun kautta imetyspäivänä 10 (jolloin altistus oli enintään 9-kertainen verrattuna ihmiselle suositeltua enimmäisannosta vastaavaan altistukseen). Pitoisuus maidossa oli 4-kertainen verrattuna pitoisuuksiin, jotka todettiin emon plasmassa 1 tunnin kuluttua annoksen antamisen jälkeen imetyspäivänä 10. Kun gefapiksanttia annettiin naaras- ja urosrotille enintään 9-kertaisilla altistuksilla ihmiselle suositellun enimmäisannoksen aiheuttamaan altistukseen nähden, ei havaittu hedelmällisyyteen, parittelukykyyn eikä alkioiden varhaiskehitykseen kohdistuvia vaikutuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Tabletin ydin

Vedetön kolloidinen piidioksidi (E551)  
Krospovidoni (E1202)  
Hypromelloosi (E464)  
Magnesiumstearaatti (E470b)  
Mannitoli (E421)  
Mikrokiteinen selluloosa (E460)  
Natriumstearyylifumaraatti

#### Kalvopäällyste

Hypromelloosi (E464)  
Titaanidioksidi (E171)  
Triasetiini (E1518)  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Karnaubavaha (E903)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpikuultamattomat valkoiset PVC/PE/PVdC-läpipainopakkaukset, joissa on läpipainettava alumiinifoliokuori.

Pakkausissa on 28, 56 tai 98 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa, joissa ei ole repäisyviivoja (14 tablettia levyssä), ja monipakkauksissa on 196 (2 pakkausta, joissa on 98) kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksissa, joissa ei ole repäisyviivoja.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

15.9.2023

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.