

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lyfnua 45 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene citrato de gefapixant equivalente a 45 mg de gefapixant.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido)

Comprimido de color rosa, de 10 mm, redondo y convexo, grabado con “777” en una cara y liso en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Lyfnua está indicado en adultos para el tratamiento de la tos crónica refractaria o idiopática.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de gefapixant es de un comprimido de 45 mg por vía oral dos veces al día con o sin alimentos.

Dosis olvidadas

Se debe indicar a los pacientes que, si olvidan una dosis, deben saltársela y continuar con la pauta habitual. Los pacientes no deben tomar una dosis doble en su siguiente toma ni tomar una dosis mayor a la prescrita.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Se sabe que gefapixant se excreta de manera principal por el riñón. Debido a que es más probable que los pacientes de edad avanzada tengan una función renal disminuida, el riesgo de reacciones adversas a gefapixant puede ser mayor en estos pacientes. Se debe tener cuidado con la frecuencia de administración al inicio.

Insuficiencia renal

Es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/minuto/1,73 m²)

que no estén en diálisis. Se debe reducir la dosis a un comprimido de 45 mg una vez al día. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (TFGe ≥ 30 ml/minuto/1,73 m²). No se dispone de datos suficientes para hacer recomendaciones posológicas en pacientes con enfermedad renal terminal que estén en diálisis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, dado que el metabolismo hepático es una vía secundaria de eliminación de gefapixant, no se recomienda ajustar la dosis (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No es apropiado el uso de Lyfnua en la población pediátrica (menores de 18 años de edad) para la indicación de tos crónica refractaria o idiopática.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos se deben tragar enteros y se pueden tomar con o sin alimentos. Se debe indicar a los pacientes que no partan, machaquen ni mastiquen los comprimidos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Apnea obstructiva del sueño

En pacientes con apnea obstructiva del sueño (AOS, n=19) de moderada a grave que no estaban utilizando presión positiva sobre las vías respiratorias, la administración diaria de una dosis de 180 mg de gefapixant a la hora de dormir se asoció con una media de la saturación de oxígeno (SaO₂) más baja y una media de la proporción de tiempo con SaO₂ < 90 % más alta en todas las etapas del sueño en comparación con placebo. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos en el uso de 45 mg de gefapixant dos veces al día en pacientes con tos crónica refractaria (TCR) o tos crónica idiopática (TCI) con AOS comórbida. En pacientes con AOS, se debe valorar el tratamiento adecuado de la AOS antes de iniciar el tratamiento con gefapixant.

Hipersensibilidad

Gefapixant contiene una fracción sulfonamida pero se considera que no es una sulfonilarilamina. No se ha estudiado gefapixant en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las sulfonamidas, por lo tanto, no se puede excluir una hipersensibilidad cruzada con hipersensibilidad a las sulfonamidas. Gefapixant se debe utilizar con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida a las sulfonamidas.

Infección aguda de la vía respiratoria inferior

El tratamiento con gefapixant se debe evaluar e individualizar en pacientes que desarrollen una infección aguda de la vía respiratoria inferior (ver sección 5.1).

Reacciones adversas relacionadas con el gusto

En los estudios clínicos se notificaron de manera muy frecuente reacciones adversas relacionadas con el gusto. En la mayoría de los pacientes, estas reacciones adversas se resolvieron poco después de suspender el tratamiento con gefapixant (mediana de tiempo de 5 días). En pocos pacientes, estas reacciones persistieron durante más de un año después de la suspensión del tratamiento (ver sección 4.8).

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Basado en los estudios *in vitro* (ver sección 5.2), se realizaron estudios apropiados de interacción clínica y no se identificaron interacciones clínicamente importantes.

Población pediátrica

Los estudios de interacción se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de gefapixant en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Lyfnua durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que gefapixant se excreta en la leche (ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Lyfnua tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos relativos al efecto de gefapixant sobre la fertilidad. En ratas, no hubo ningún efecto sobre el apareamiento o la fertilidad con el tratamiento con gefapixant (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de gefapixant sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. En casos individuales, se puede producir mareo después de la administración de gefapixant que puede influir en la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron disgeusia (41 %), ageusia (15 %) e hipogeusia (11 %).

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de gefapixant se evaluó en dos estudios clínicos de fase III (COUGH-1 y COUGH-2) que incluyeron un total de 1.369 pacientes tratados con gefapixant (15 mg o 45 mg dos veces al día) (ver sección 5.1). La duración de la exposición con gefapixant fue de 52 semanas.

Las reacciones adversas notificadas con gefapixant obtenidas de los estudios clínicos se enumeran en la tabla siguiente mediante la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1: reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Apetito disminuido
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Disgeusia*, Ageusia, Hipogeusia
Frecuentes	Trastorno del gusto, Mareo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes	Tos**, Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Náuseas, Diarrea, Boca seca, Hipersecreción salival, Dolor en la zona superior del abdomen, Dispepsia, Hipoestesia oral, Parestesia oral
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Insomnio
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	Cálculo urinario, Nefrolitiasis, Cálculo en la vejiga

*La disgeusia se notificó de manera frecuente como sabor amargo, sabor metálico o sabor salado.

**La tos incluye informes de "empeoramiento", "exacerbación", "intensificación" o "aumento" de la tos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas relacionadas con el gusto

La mayoría de los pacientes con reacciones adversas relacionadas con el gusto (disgeusia, ageusia, hipogeusia y trastorno del gusto) experimentaron la aparición de las reacciones adversas dentro de los 9 días posteriores al comienzo del tratamiento con gefapixant; la mayoría fueron de intensidad leve (65 %) a moderada (32 %). Se produjo la resolución de las reacciones adversas relacionadas con el gusto en el 96 % de los pacientes con un 25 % que notificaron la resolución durante o antes de la última dosis de gefapixant. Las reacciones adversas relacionadas con el gusto persistieron durante más de un año después de la interrupción del tratamiento en el 1,6 % (7/447) de los pacientes del grupo de gefapixant y en el 12,8 % (6/47) de los pacientes del grupo placebo. Las reacciones adversas que dieron lugar a la suspensión del tratamiento se produjeron en el 22 % de los pacientes que recibieron gefapixant. Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia que dieron lugar a la suspensión del tratamiento fueron disgeusia (9 %) y ageusia (4 %).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

En un estudio clínico con 8 voluntarios sanos que recibieron gefapixant 1.800 mg dos veces al día (40 veces la dosis recomendada en humanos) durante un máximo de 14 días, se detectaron cristales en la orina de los participantes que contenían gefapixant. No se observaron pruebas de lesiones en el sistema renal o urinario.

En los casos de sobredosis notificados durante los estudios de fase III, no se notificaron acontecimientos adversos.

En caso de sobredosis se debe vigilar al paciente por si presenta reacciones adversas e instaurar medidas de apoyo adecuadas. Gefapixant se elimina parcialmente mediante hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros supresores de la tos, código ATC: R05DB29

Mecanismo de acción

Gefapixant es un antagonista selectivo del receptor P2X3. Gefapixant también tiene actividad frente al subtipo de receptor P2X2/3. Los receptores P2X3 son canales de iones regulados por el ATP que se encuentran en las fibras C sensitivas del nervio vago en las vías respiratorias. Las fibras C se activan en respuesta a la inflamación o a irritantes químicos. El ATP se libera de las células de la mucosa de las vías respiratorias en condiciones de inflamación. La unión del ATP extracelular a los receptores P2X3 se detecta como una señal de daño por parte de las fibras C. La activación de las fibras C, que el paciente siente como una necesidad de toser, inicia un reflejo de tos. El bloqueo de la señal que el ATP produce a través de los receptores P2X3 reduce la activación excesiva de los nervios sensitivos y la tos excesiva inducida por el ATP extracelular.

Eficacia clínica y seguridad

Se estudió la eficacia de Lyfnua para el tratamiento de la tos crónica refractaria o idiopática en dos estudios de 52 semanas, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en adultos con tos crónica refractaria o idiopática. Se definió la tos crónica refractaria (TCR) como la tos asociada a una enfermedad comórbida (p. ej., asma, enfermedad por reflujo gastroesofágico o síndrome de tos de las vías respiratorias superiores) que persistía a pesar del tratamiento adecuado de la enfermedad comórbida. Se definió la tos crónica idiopática (TCI) como la tos que no se asociaba a ninguna enfermedad comórbida a pesar de una evaluación clínica exhaustiva.

El objetivo primario de ambos estudios de fase III fue evaluar la eficacia de Lyfnua para reducir la frecuencia de tos durante 24 horas en relación con placebo. Los objetivos secundarios fueron la reducción de la frecuencia de la tos en horas de vigilia y la calidad de vida específica de la tos. En ambos estudios, los pacientes fueron aleatorizados para recibir dos veces al día dosis de Lyfnua de 45 mg, 15 mg o placebo. El periodo primario de eficacia en el estudio COUGH-1 (NCT03449134) fue de 12 semanas seguido por un periodo de extensión enmascarado de 40 semanas. El periodo primario de eficacia en el estudio COUGH-2 (NCT03449147) fue de 24 semanas seguido por un periodo de extensión enmascarado de 28 semanas.

Los pacientes incluidos en los estudios COUGH-1 y COUGH-2 no eran fumadores en el momento del reclutamiento, no estaban recibiendo inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA),

habían sido diagnosticados de TCR o TCI y tenían tos crónica desde hacía más de 1 año. La mayoría de los pacientes eran mujeres (75 %), de raza blanca (80 %) y europeos (53 %) con una media de edad de 58 años (intervalo, 19 a 89) y el 7 % de los pacientes eran mayores de 75 años. Un total de 61,5 % de los pacientes habían sido diagnosticados de TCR, el 38,5 % habían sido diagnosticados de TCI y la media de duración de la tos crónica era de 11 años.

Frecuencia de la tos

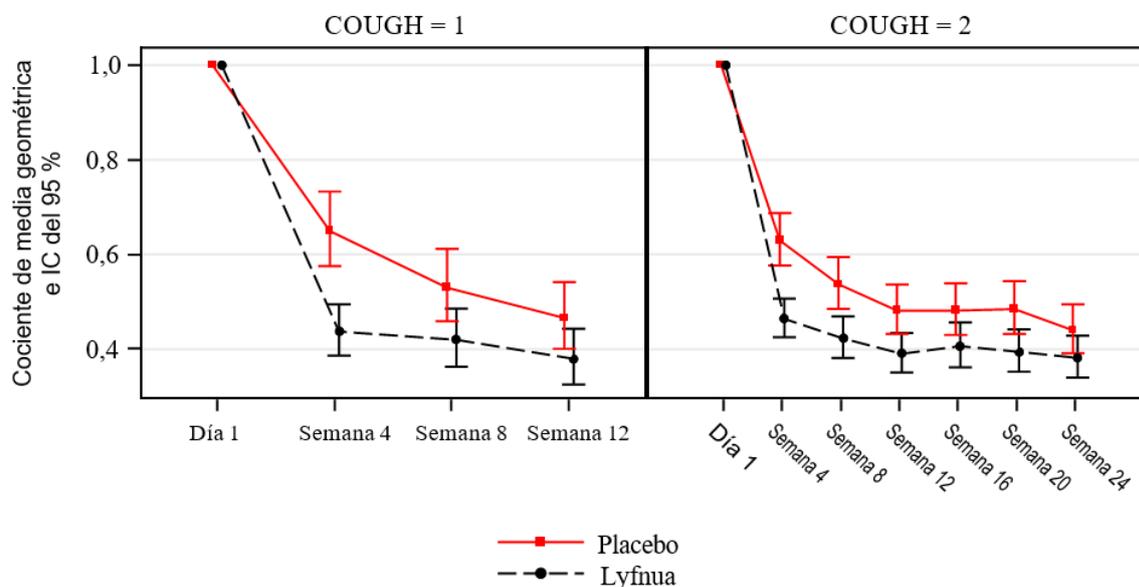
En los estudios COUGH-1 y COUGH-2, los pacientes tratados con Lyfnua 45 mg dos veces al día mostraron una reducción significativa de la frecuencia de la tos durante 24 horas en comparación con placebo (Tabla 2). La reducción de la frecuencia de la tos durante 24 horas se observó en la semana 4 y persistió durante todo el periodo primario de eficacia (12 semanas en el estudio COUGH-1 y 24 semanas en el estudio COUGH-2; Figura 1).

El grupo tratado con gefapixant 15 mg dos veces al día no mostró una reducción significativa de la frecuencia de la tos durante 24 horas en ninguno de los estudios.

Tabla 2: resultados de frecuencia de la tos durante 24 horas con Lyfnua 45 mg dos veces al día (COUGH-1 y COUGH-2)

	COUGH-1		COUGH-2	
	Lyfnua	Placebo	Lyfnua	Placebo
N	243	243	439	435
Variable primaria de eficacia				
Frecuencia de la tos durante 24 horas (toses por hora)				
Valor inicial (media geométrica)	18,24	22,83	18,55	19,48
Semana 12 (COUGH-1) o Semana 24 (COUGH-2) (media geométrica)	7,05	10,33	6,83	8,34
Semana 12 (COUGH-1) o Semana 24 (COUGH-2) (%-reducción respecto al valor inicial)	-61,35	-54,77	-63,17	-57,19
Reducción en relación con placebo (%-reducción e IC del 95 %)†	-18,52 (-32,76; -1,28)		-13,29 (-24,74; -0,10)	
Valor de p	0,036		0,048	
N = Número de participantes incluidos en el análisis. IC = intervalo de confianza. † Los valores de referencia ausentes se imputaron en función del sexo y la región, seguidos de una imputación múltiple de los datos ausentes (m = 50 conjuntos de datos imputados) para todas las visitas de seguimiento que utilizaban el tratamiento, el sexo, la región y las otras visitas de seguimiento como covariables. Después de la imputación, se realizó un modelo de análisis de covarianza (ANCOVA) en el punto temporal de interés, ajustando las covariables de tratamiento, la situación inicial, el sexo y la región.				

Figura 1: análisis de la frecuencia de la tos durante 24 horas a lo largo del tiempo con Lyfnua 45 mg dos veces al día (COUGH-1 y COUGH-2)



Calidad de vida específica de la tos

El estudio COUGH-2 fue diseñado específicamente para evaluar el impacto de Lyfnua sobre la calidad de vida específica de la tos en relación con placebo, medida mediante el cuestionario de tos de Leicester (LCQ, por sus siglas en inglés) (la puntuación posible va de 3 a 21, de manera que las puntuaciones más altas indican una mejor calidad de vida). Se definió como clínicamente importante un aumento $\geq 1,3$ puntos respecto al valor inicial en la puntuación total del LCQ. En el estudio COUGH-2, la posibilidad de tener una mejora clínicamente importante de la calidad de vida específica de la tos fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento con Lyfnua 45 mg que en el grupo placebo, medido en la semana 24 (ver Tabla 3).

Tabla 3: calidad de vida específica de la tos con Lyfnua 45 mg dos veces al día (COUGH-2): proporción de pacientes con un aumento $\geq 1,3$ puntos con respecto al valor inicial en la puntuación total del LCQ en la semana 24

	Lyfnua	Placebo
N	439	435
Pacientes con respuesta* (%)	75,7	68,1
Cociente de posibilidades estimado frente a placebo (IC del 95 %) [†]	1,46 (1,07; 1,99)	
Diferencia estimada [†] frente a placebo (IC del 95 %) ^{††}	7,63 (1,34; 13,76)	
Valor de p [†]	0,016	

N = Número de sujetos con datos disponibles en la semana 24.

*Porcentaje de pacientes con respuesta en la semana 24. El número de pacientes con respuesta se calculó utilizando un promedio de imputaciones múltiples; hubo aproximadamente 332 y 296 pacientes con respuesta en el grupo de Lyfnua y placebo, respectivamente.

IC = intervalo de confianza. LCQ = Leicester Cough Questionnaire (Cuestionario de tos de Leicester).

[†] Los valores de referencia ausentes se imputaron en función del sexo y la región, seguidos de una imputación múltiple de los datos ausentes (m = 50 conjuntos de datos imputados) para todas las visitas de seguimiento que utilizaban el tratamiento, el sexo, la región y las otras visitas de seguimiento como covariables. Después de la imputación, se realizó una regresión logística sobre las puntuaciones dicotómicas en el punto temporal de interés, ajustando las covariables del tratamiento, la puntuación total inicial (continua) del LCQ, el sexo y la región.

^{††} Basado en el método bootstrap.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Lyfnua (gefapixant) en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la tos crónica refractaria o idiopática (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se estudió la farmacocinética de gefapixant en adultos sanos y en adultos con TCR o TCI y fueron similares en estas dos poblaciones. El AUC plasmático medio y la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) en el estado estacionario son 4.144 ng·h/ml y 531 ng/ml con el tratamiento con gefapixant 45 mg dos veces al día. Se alcanza el estado estacionario en el plazo de 2 días, con un cociente de acumulación de 1,4 a 1,5 veces.

Absorción

Después de la administración oral de gefapixant, el tiempo hasta alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas ($T_{m\acute{a}x}$) fue de 1 a 4 horas. Los aumentos de la exposición son proporcionales a la dosis después de dosis múltiples de hasta 300 mg dos veces al día. La fracción absorbida de gefapixant es de al menos el 78 %.

Efecto de los alimentos

En relación con las condiciones en ayunas, la administración oral de una dosis única de gefapixant de 50 mg con una comida estándar rica en grasas y rica en calorías no tuvo efecto sobre el AUC o la $C_{m\acute{a}x}$ de gefapixant.

Distribución

De acuerdo con los análisis de farmacocinética poblacional, el volumen de distribución aparente medio en el estado estacionario se calcula que es de 138 l después de la administración oral de una dosis de 45 mg.

In vitro, gefapixant muestra baja unión a proteínas plasmáticas (55 %) y tiene un cociente de sangre a plasma de 1,1. De acuerdo con los estudios preclínicos, gefapixant tiene baja penetración en el SNC.

Biotransformación

El metabolismo hepático es una vía secundaria de eliminación de gefapixant, que conlleva oxidación y glucuronidación. Después de la administración oral de [¹⁴C] gefapixant, el 14 % de la dosis administrada se recuperó como metabolitos en la orina y en las heces. El gefapixant inalterado es el principal componente relacionado con el fármaco presente en el plasma (87 %) y cada metabolito circulante representó menos del 10 % de la radiactividad total detectada.

Eliminación

La excreción renal es la vía principal de eliminación de gefapixant y conlleva tanto filtración renal pasiva como mecanismos de transporte activo. Gefapixant se recupera en la orina como compuesto original (~64 %) o metabolitos (~12 %) y el resto se recupera en las heces como compuesto original (~20 %) o metabolitos (~2 %). Se calcula que la secreción renal activa representa ≤ 50 % de la eliminación total. *In vitro*, gefapixant es un sustrato de los transportadores MATE1, MATE2K, glucoproteína-P (gp-P) y proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés). Gefapixant tiene una semivida terminal ($t_{1/2}$) de 6 – 10 horas.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

La excreción renal es la vía principal de eliminación de gefapixant. La insuficiencia renal leve o moderada (TFGe ≥ 30 ml/minuto/1,73 m²) no tiene un efecto clínicamente importante sobre la exposición de gefapixant.

En un análisis de farmacocinética poblacional que incluyó a pacientes con tos crónica refractaria o idiopática, se predijo que la media de AUC y C_{máx} de gefapixant aumentaban en un 89 % y un 54 %, respectivamente, en pacientes con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/minuto/1,73 m²) en comparación con aquellos con función renal normal. Para mantener exposiciones sistémicas similares a las obtenidas con la función renal normal, se recomienda ajustar la dosis (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

El metabolismo hepático es una vía secundaria de eliminación. La mayor parte de una dosis oral se recuperó como el compuesto original inalterado en la orina (64 %) o en las heces (20 %). No se realizó un estudio dedicado a sujetos con insuficiencia hepática, porque no es probable que el deterioro de la función hepática tenga un efecto clínicamente importante sobre la exposición (ver sección 4.2).

Efectos de la edad, el peso corporal, el sexo, la etnia y la raza

De acuerdo con un análisis de farmacocinética poblacional, la edad, el peso corporal, el sexo, la etnia y la raza no tienen un efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de gefapixant.

Interacciones medicamentosas

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de gefapixant

El metabolismo hepático es una vía secundaria de eliminación de gefapixant y la posibilidad de interacciones medicamentosas clínicamente importantes de gefapixant con la administración conjunta de inhibidores o inductores de las enzimas del citocromo P450 (CYP) o uridina ácido 5'-difosfoglucurónico glucuronosil transferasa (UGT) es baja.

El uso concomitante de un inhibidor de la bomba de protones, omeprazol, no tuvo efecto clínicamente importante sobre la farmacocinética de gefapixant.

De acuerdo con estudios *in vitro*, gefapixant es un sustrato de los transportadores de expulsión de múltiples fármacos y toxinas 1 (MATE1), MATE2K, glucoproteína-P (gp-P) y proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). En un estudio clínico de fase 1, una dosis única de pirimetamina, que es un inhibidor de MATE1/MATE2K, aumentó el AUC de gefapixant en un 24 %, una cantidad que no es clínicamente importante y no afectó a la $C_{m\acute{a}x}$ de gefapixant.

Efectos de gefapixant sobre la farmacocinética de otros medicamentos

De acuerdo con estudios *in vitro*, la posibilidad de que gefapixant cause inhibición o inducción de CYP es baja y, por tanto, es poco probable que gefapixant afecte al metabolismo de otros fármacos mediados por CYP.

Gefapixant es un inhibidor de MATE1, MATE2K y del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1 (OATP1B1) y OATP1B3 *in vitro*. Sin embargo, el riesgo de interacciones medicamentosas clínicamente importantes mediante la inhibición de estos transportadores es bajo con gefapixant administrado a dosis de 45 mg dos veces al día. No está establecida la importancia clínica de la inhibición *in vitro* del transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) por gefapixant. En un estudio clínico de fase 1, dosis múltiples de gefapixant 45 mg no afectaron a la exposición de pitavastatina, sustrato de OATP1B.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

Se produjo cristaluria en animales de laboratorio que recibieron gefapixant y se confirmó que la mayoría de los cristales en orina estaban compuestos de gefapixant.

En un estudio a dosis repetidas durante seis meses en ratas, se observaron cambios microscópicos en el riñón (túbulos dilatados debido a la presencia de material cristalino, degeneración de las células epiteliales que tapizan los túbulos e inflamación del intersticio), en el uréter (dilatación e inflamación) y en la vejiga (hiperplasia de células transicionales) a una exposición 9 veces la exposición en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH).

En un estudio de toxicidad oral a dosis repetidas durante nueve meses en perros, se observaron cristales en la orina y la observación microscópica de degeneración tubular focal, mínima, que incluía túbulos corticales ocasionales en un perro macho a una exposición 35 veces mayor que la exposición en humanos a la DMRH.

Carcinogenicidad

Estudios de carcinogenicidad en ratas (de 2 años de duración) y ratones transgénicos rasH2 (de 6 meses de duración) con gefapixant no mostraron pruebas de potencial carcinógeno (no hubo tumores relacionados con el tratamiento) a exposiciones hasta 9 veces (ratas) y 4 veces (ratones) superiores a las exposiciones a la DMRH.

Mutagénesis

Gefapixant no fue genotóxico en una batería de ensayos *in vitro* o *in vivo* que incluyeron mutagénesis microbiana, aberración cromosómica en linfocitos de sangre periférica humana y la prueba de micronúcleos de rata *in vivo*.

Toxicidad para la reproducción

En estudios de reproducción en animales, la administración oral de gefapixant a ratas y conejas gestantes durante el periodo de organogénesis no mostró pruebas de teratogenicidad o letalidad embriofetal a exposiciones (AUC) que fueron 6 veces (ratas) y 34 veces (conejas) la exposición a la DMRH. Se observó una ligera reducción de los pesos fetales en ratas, que se asoció a toxicidad materna, a una exposición aproximadamente 11 veces la exposición a la DMRH.

Los estudios en ratas y conejas gestantes mostraron que gefapixant se transfiere al feto a través de la placenta, con concentraciones plasmáticas fetales hasta el 21 % (ratas) y el 25 % (conejas) de las concentraciones maternas observadas el día 20 de gestación.

En un estudio en la lactancia, gefapixant se excretó en la leche de ratas lactantes cuando se administró por vía oral (hasta 9 veces la exposición a la DMRH) el día 10 de lactancia, con concentraciones en la leche 4 veces la concentración plasmática materna observada 1 hora después de la dosis el día 10 de lactancia.

No hubo efectos sobre la fertilidad, el rendimiento de emparejamiento o el desarrollo embrionario precoz cuando gefapixant se administró a ratas hembra y macho hasta 9 veces la exposición a la DMRH.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Sílice coloidal anhidra (E 551)
Crospovidona (E 1202)
Hipromelosa (E 464)
Estearato de magnesio (E 470b)
Manitol (E 421)
Celulosa microcristalina (E 460)
Fumarato de estearilo y sodio

Recubrimiento con película

Hipromelosa (E 464)
Dióxido de titanio (E 171)
Triacetina (E 1518)
Óxido de hierro rojo (E 172)
Cera de carnauba (E 903)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PE/PVdC de color blanco, opacos, con cubierta de lámina de aluminio de abertura a presión.

Envases de 28, 56 y 98 comprimidos recubiertos con película en blísteres no perforados (14 comprimidos por placa) y envases múltiples con 196 (2 envases de 98) comprimidos recubiertos con película en blísteres no perforados.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1613/001

EU/1/21/1613/002

EU/1/21/1613/003

EU/1/21/1613/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: {DD/mes/AAAA}

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2023

La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>