

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Lyfnua 45 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält Gefapixantcitrat entsprechend 45 mg Gefapixant.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette (Tablette)

Pink-farbene, runde (Durchmesser 10 mm), konvexe Tablette, mit der Prägung „777“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Lyfnua wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von chronisch refraktärem Husten oder nicht geklärtem chronischem Husten.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis von Gefapixant beträgt zweimal täglich eine 45 mg-Tablette, eingenommen mit oder ohne Nahrung.

#### *Vergessene Dosis*

Patienten sind anzuweisen, dass sie im Fall einer vergessenen Dosis diese überspringen und gemäß dem planmäßigen Einnahmeschema fortfahren sollen. Die Patienten sollen nicht die doppelte Menge der nächsten Dosis oder mehr als die verordnete Dosis einnehmen.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Menschen (≥ 65 Jahre)*

Für ältere Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Es ist bekannt, dass Gefapixant im Wesentlichen über die Nieren ausgeschieden wird. Da es bei älteren Patienten wahrscheinlicher ist, dass ihre Nierenfunktion eingeschränkt ist, könnte das Risiko

von Nebenwirkungen von Gefapixant bei diesen Patienten höher sein. Bei der anfänglichen Dosierungshäufigkeit ist Vorsicht geboten.

#### *Nierenfunktionsstörung*

Bei nicht dialysepflichtigen Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR < 30 ml/Minute/1,73 m<sup>2</sup>) ist eine Dosisanpassung erforderlich. Die Dosis sollte auf eine 45 mg-Tablette einmal täglich reduziert werden.

Bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (eGFR ≥ 30 ml/Minute/1,73 m<sup>2</sup>) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Für dialysepflichtige Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz liegen keine ausreichenden Daten vor, um Dosierungsempfehlungen geben zu können (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurden keine Studien durchgeführt. Da die hepatische Metabolisierung jedoch ein unwesentlicher Eliminationsweg für Gefapixant ist, wird eine Dosisanpassung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Kinder und Jugendliche*

Es gibt im Anwendungsgebiet chronisch refraktärer Husten oder nicht geklärt chronischer Husten keinen relevanten Nutzen von Lyfnua bei Kindern und Jugendlichen (unter 18 Jahren).

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten im Ganzen geschluckt werden und können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, die Tabletten nicht zu zerbrechen, zerkleinern oder zu kauen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Obstruktive Schlafapnoe

Bei Patienten mit mäßiger bis schwerer obstruktiver Schlafapnoe (OSA, n = 19), die keinen positiven Atemwegsdruck (positive airway pressure, PAP) angewendet haben, waren 180 mg Gefapixant täglich zur Schlafenszeit gegenüber Placebo mit einer geringeren mittleren SaO<sub>2</sub> und einem höheren mittleren Zeitanteil mit einer SaO<sub>2</sub> < 90 % in allen Schlafphasen assoziiert. Die klinische Relevanz dieser Befunde für die Anwendung von zweimal täglich 45 mg Gefapixant bei Patienten mit chronisch refraktärem Husten (refractory chronic cough, RCC; chronic refractory cough, CRC) oder nicht geklärt chronischem Husten (unexplained chronic cough, UCC; chronic idiopathic cough, CIC) mit komorbider OSA ist nicht bekannt. Für Patienten mit OSA sollte eine geeignete Behandlung der OSA vor Beginn einer Behandlung mit Gefapixant in Betracht gezogen werden.

#### Überempfindlichkeit

Gefapixant enthält einen Sulfonamid-Anteil, gilt aber als ein Nicht-Sulfonyl-Arylamin. Gefapixant wurde bei Patienten mit anamnestisch bekannter Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide nicht untersucht, daher kann eine Kreuzüberempfindlichkeit zu Sulfonamid-Überempfindlichkeit nicht ausgeschlossen werden. Gefapixant sollte bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Sulfonamide mit Vorsicht angewendet werden.

### Akute Infektion der unteren Atemwege

Die Behandlung mit Gefapixant sollte für Patienten, die eine akute Infektion der unteren Atemwege entwickeln, evaluiert und individualisiert werden (siehe Abschnitt 5.1).

### Geschmacksbezogene Nebenwirkungen

Geschmacksbezogene Nebenwirkungen wurden in den klinischen Studien sehr häufig berichtet. Bei den meisten Patienten klangen diese Nebenwirkungen kurz nach Absetzen von Gefapixant (mediane Zeit 5 Tage) ab. Bei einigen Patienten blieben diese Nebenwirkungen nach Absetzen länger als ein Jahr bestehen (siehe Abschnitt 4.8).

### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Basierend auf *In-vitro*-Studien (siehe Abschnitt 5.2) wurden relevante, klinische Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Dabei wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen festgestellt.

### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Gefapixant bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Lyfnua während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, vermieden werden.

### Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen / toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Gefapixant in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Lyfnua zu unterbrechen ist / auf die Behandlung mit Lyfnua verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

### Fertilität

Für den Menschen liegen keine Daten zur Wirkung von Gefapixant auf die Fertilität vor. Bei Ratten hatte eine Behandlung mit Gefapixant keinen Einfluss auf Paarung oder Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Gefapixant hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. In Einzelfällen kann es nach der Anwendung von Gefapixant zu Schwindel kommen, der die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen kann.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Dysgeusie (41 %), Ageusie (15 %) und Hypogeusia (11 %).

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Gefapixant wurde in zwei klinischen Phase III Studien (COUGH-1 and COUGH-2) untersucht, an denen insgesamt 1 369 Patienten, die mit Gefapixant (15 mg oder 45 mg zweimal täglich) behandelt wurden, teilnahmen (siehe Abschnitt 5.1). Die Dauer der Behandlung mit Gefapixant betrug 52 Wochen.

Die in klinischen Studien mit Gefapixant berichteten Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle nach MedDRA-Systemorganklasse und nach Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben sind definiert als sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) und sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ).

##### **Tabelle 1: Nebenwirkungen**

Systemorganklasse	Nebenwirkungen
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Häufig	Infektion der oberen Atemwege
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Häufig	Verminderter Appetit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig	Dysgeusie*, Ageusie, Hypogeusia
Häufig	Geschmacksstörung, Schwindelgefühl
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Häufig	Husten**, Schmerzen im Oropharynx
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig	Übelkeit, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Hypersalivation, Oberbauchschmerzen, Dyspepsie, orale Hypoästhesie, orale Parästhesie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Häufig	Schlaflosigkeit
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Gelegentlich	Harnstein, Nephrolithiasis, Blasenstein

\*Dysgeusie wurde häufig als bitterer, metallischer oder salziger Geschmack berichtet.

\*\* Husten schließt Berichte von „Verschlechterung“, „Exazerbation“, „Zunahme“ oder „zunehmendem Husten“ mit ein.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Geschmacksbezogene Nebenwirkungen*

Bei den meisten Patienten mit geschmacksbezogenen Nebenwirkungen (Dysgeusie, Ageusie, Hypogeusia und Geschmacksstörung) traten die Nebenwirkungen innerhalb von 9 Tagen nach Beginn der Behandlung mit Gefapixant auf; die Mehrzahl war von leichter (65 %) bis mäßiger (32 %) Intensität. Bei 96 % der Patienten klangen die geschmacksbezogenen Nebenwirkungen ab, wobei 25 % der Patienten das Abklingen mit oder vor der letzten Dosis Gefapixant berichteten. Geschmacksbezogene Nebenwirkungen blieben bei 1,6 % (7/447) der Patienten in der Gefapixant-Gruppe und bei 12,8 % (6/47) der Patienten in der Placebogruppe nach Absetzen länger als ein Jahr bestehen. Nebenwirkungen, die zum Absetzen führten, traten bei 22 % der Patienten, die Gefapixant erhielten, auf. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen, die zum Absetzen der Behandlung führten, waren Dysgeusie (9 %) und Ageusie (4 %).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

In einer klinischen Studie mit 8 gesunden Probanden, die bis zu 14 Tage lang zweimal täglich 1 800 mg Gefapixant (das 40-Fache der empfohlenen Humandosis ) erhielten, wurden im Urin der

Probanden Gefapixant-Kristalle entdeckt. Es wurden keine Hinweise auf eine Schädigung der Nieren oder des Harntrakts beobachtet.

Bei Fällen von Überdosierung, die während Phase III-Studien berichtet wurden, wurden keine unerwünschten Ereignisse gemeldet.

Im Fall einer Überdosierung ist der Patient auf Nebenwirkungen zu überwachen und geeignete unterstützende Maßnahmen sind einzuleiten. Gefapixant wird durch Hämodialyse teilweise entfernt.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Antitussiva, ATC-Code: R05DB29

#### Wirkmechanismus

Gefapixant ist ein selektiver Antagonist des P2X3-Rezeptors. Gefapixant besitzt auch eine Aktivität gegenüber dem P2X2/3-Rezeptor-Subtyp. P2X3-Rezeptoren sind ATP-abhängige Ionenkanäle, die sich auf sensorischen C-Fasern des Nervus vagus in den Atemwegen finden. C-Fasern werden als Antwort auf Entzündungen oder chemische Reizstoffe aktiviert. Unter Entzündungsbedingungen kommt es zur Ausschüttung von ATP aus Schleimhautzellen der Atemwege. Die Bindung von extrazellulärem ATP an P2X3-Rezeptoren wird von C-Fasern als Signal für eine Schädigung wahrgenommen. Die Aktivierung von C-Fasern, die vom Patienten als Hustenreiz wahrgenommen wird, löst einen Hustenreflex aus. Durch die Blockade der Signalwege von ATP über P2X3-Rezeptoren werden eine übermäßige Aktivierung sensorischer Nerven und übermäßiger Husten, ausgelöst durch extrazelluläres ATP, reduziert.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Lyfnua zur Behandlung des chronisch refraktären Hustens oder nicht geklärten chronischen Hustens wurde in zwei 52-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien mit Erwachsenen untersucht, die entweder an einem chronisch refraktären Husten oder an nicht geklärtem chronischem Husten litten. Chronisch refraktärer Husten (refractory chronic cough, RCC) war definiert als Husten in Verbindung mit einer Begleiterkrankung (z. B. Asthma, gastroösophageale Refluxkrankheit oder Hustensyndrom der oberen Atemwege [Upper Airway Cough Syndrome]), der trotz adäquater Behandlung der Begleiterkrankung persistierte. Nicht geklärter chronischer Husten (unexplained chronic cough, UCC) war definiert als Husten, der trotz gründlicher klinischer Abklärung nicht mit einer Begleiterkrankung assoziiert war.

Das primäre Ziel der beiden Phase III-Studien war es, die Wirksamkeit von Lyfnua hinsichtlich der Reduktion der 24-Stunden-Hustenfrequenz gegenüber Placebo zu beurteilen. Als sekundäre Ziele wurden die Verminderung der Hustenfrequenz im Wachzustand sowie die Verbesserung der hustenspezifischen Lebensqualität beurteilt. In beiden Studien wurden die Patienten auf zweimal tägliche Dosen von 45 mg, 15 mg Lyfnua oder Placebo randomisiert zugeteilt. Der primäre Zeitraum für die Bewertung der Wirksamkeit in COUGH-1 (NCT03449134) betrug 12 Wochen, gefolgt von einer 40-wöchigen verblindeten Verlängerungsphase. Der primäre Zeitraum für die Bewertung der Wirksamkeit in COUGH-2 (NCT03449147) betrug 24 Wochen, gefolgt von einer 28-wöchigen verblindeten Verlängerungsphase.

Die Patienten, die in COUGH-1 und COUGH-2 eingeschlossen wurden, waren derzeitige Nichtraucher, erhielten keine Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer, wiesen einen diagnostizierten RCC oder UCC auf und litten seit mehr als 1 Jahr an chronischem Husten. Die meisten Patienten waren weiblich (75 %), Weiße (80 %) und stammten aus Europa (53 %); das

mittlere Alter betrug 58 Jahre (Spanne: 19 bis 89 Jahre) und 7 % der Patienten waren älter als 75 Jahre. Bei insgesamt 61,5 % der Patienten wurde ein RCC diagnostiziert, bei 38,5 % ein UCC und die durchschnittliche Dauer des chronischen Hustens lag bei 11 Jahren.

#### Hustenfrequenz

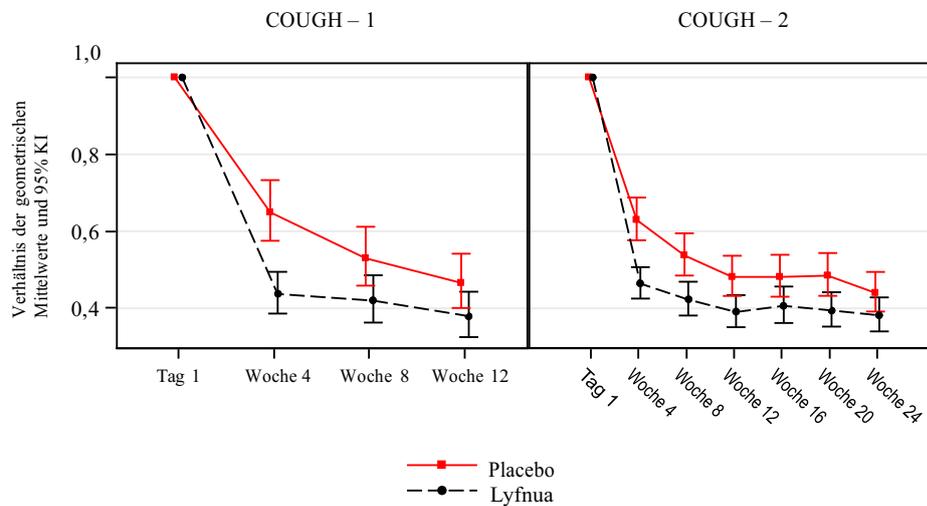
In COUGH-1 und COUGH-2 zeigte sich bei Patienten, die mit 45 mg Lyfnua zweimal täglich behandelt wurden, eine signifikante Reduktion der 24-Stunden-Hustenfrequenz gegenüber Placebo (Tabelle 2). Die Reduktion der 24-Stunden-Hustenfrequenz wurde in Woche 4 beobachtet und hielt während des gesamten primären Wirksamkeitszeitraum an (12 Wochen in COUGH-1 und 24 Wochen in COUGH-2; Abbildung 1).

In keiner der Studien war in der Gruppe mit 15 mg Gefapixant zweimal täglich eine signifikante Reduktion der 24-Stunden-Hustenfrequenz zu verzeichnen.

**Tabelle 2: Ergebnisse zur 24-Stunden-Hustenfrequenz unter 45 mg Lyfnua zweimal täglich (COUGH-1 und COUGH-2)**

	COUGH-1		COUGH-2	
	Lyfnua	Placebo	Lyfnua	Placebo
N	243	243	439	435
<b>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</b>				
<b>24-Stunden-Hustenfrequenz (Hustenergebnisse pro Stunde)</b>				
Studienbeginn (geometrischer Mittelwert)	18,24	22,83	18,55	19,48
Woche 12 (COUGH-1) oder Woche 24 (COUGH-2) (geometrischer Mittelwert)	7,05	10,33	6,83	8,34
Woche 12 (COUGH-1) oder Woche 24 (COUGH-2) (%-Reduktion gegenüber Studienbeginn)	-61,35	-54,77	-63,17	-57,19
Reduktion im Vergleich zu Placebo (%-Reduktion und 95% KI) †	-18,52 (-32,76; -1,28)		-13,29 (-24,74; -0,10)	
p-Wert	0,036		0,048	
N = Anzahl der in die Analyse einbezogenen Teilnehmer. KI = Konfidenzintervall.				
†Fehlende Ausgangswerte wurden basierend auf Geschlecht und Region imputiert, gefolgt von multipler Imputation der fehlenden Daten (m=50 imputierte Datensätze) für alle Follow-up-Besuche unter Verwendung von Behandlung, Geschlecht, Region und den anderen Follow-up-Besuchen als Kovariaten. Nach der Imputation wurde eine Kovarianzanalyse (ANCOVA) zum jeweiligen Zeitpunkt durchgeführt, um nach den Kovariaten Behandlung, Wert zu Studienbeginn, Geschlecht und Region zu bereinigen.				

**Abbildung 1: Analyse der 24-Stunden-Hustenfrequenz im Zeitverlauf unter 45 mg Lyfnua zweimal täglich (COUGH-1 und COUGH-2)**



#### *Hustenspezifische Lebensqualität*

COUGH-2 war speziell dafür konzipiert, den Einfluss von Lyfnua auf die hustenspezifische Lebensqualität im Vergleich zu Placebo zu beurteilen, gemessen anhand des Leicester Cough Questionnaire (LCQ) (mögliche Punktwerte von 3 bis 21, wobei höhere Punktwerte eine bessere Lebensqualität anzeigen). Als klinisch bedeutsam wurde ein Anstieg der LCQ-Gesamtpunktzahl um  $\geq 1,3$  Punkte gegenüber Studienbeginn definiert. In COUGH-2, gemessen nach 24 Wochen, war die Wahrscheinlichkeit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der hustenspezifischen Lebensqualität in der Behandlungsgruppe mit 45 mg Lyfnua signifikant höher als in der Placebogruppe (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3: Hustenspezifische Lebensqualität unter 45 mg Lyfnua zweimal täglich (COUGH-2): Anteil der Patienten mit Anstieg um  $\geq 1,3$  Punkte ab Studienbeginn in der Gesamtwertung zu Woche 24 im LCQ**

	Lyfnua	Placebo
N	439	435
Responder* (%)	75,7	68,1
Geschätztes Wahrscheinlichkeitsverhältnis vs. Placebo (95% KI) <sup>†</sup>	1,46 (1,07; 1,99)	
Geschätzte Differenz <sup>†</sup> vs. Placebo (95% KI) <sup>††</sup>	7,63 (1,34; 13,76)	
p-Wert <sup>†</sup>	0,016	
<p>N = Anzahl von Teilnehmern mit verfügbaren Daten in Woche 24.  * Prozent Responder in Woche 24. Die Anzahl der Responder wurde durch Mittelwertbildung über mehrere Imputationen berechnet; es gab ungefähr 332 bzw. 296 Responder im Lyfnua- bzw. Placebo-Arm.  KI = Konfidenzintervall. LCQ = Leicester Cough Questionnaire.  <sup>†</sup> Fehlende Ausgangswerte wurden basierend auf Geschlecht und Region imputiert, gefolgt von multipler Imputation der fehlenden Daten (m=50 imputierte Datensätze) für alle Follow-up-Besuche unter Verwendung von Behandlung, Geschlecht, Region und den anderen Follow-up-Besuchen als Kovariaten. Nach der Imputation wurde eine logistische Regression auf die dichotomisierten Werte zum jeweiligen Zeitpunkt angewendet, um nach den Kovariaten Behandlung, LCQ-Gesamtpunktwert (kontinuierlich) zu Studienbeginn, Geschlecht und Region zu bereinigen.  <sup>††</sup> Basierend auf der Bootstrap-Methode.</p>		

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lyfnua (Gefapixant) eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von nicht geklärtem chronischem Husten oder chronisch refraktärem Husten gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik von Gefapixant wurde bei gesunden Erwachsenen und bei Erwachsenen mit RCC oder UCC untersucht und war in diesen beiden Populationen vergleichbar. Die zweimal tägliche Behandlung mit 45 mg Gefapixant führte zu einer mittleren Plasma-AUC im Steady State von 4 144 ng x h/ml und einer Spitzenkonzentration ( $C_{max}$ ) von 531 ng/ml. Der Steady State wird innerhalb von 2 Tagen erreicht, mit einem Akkumulationsverhältnis von 1,4 bis 1,5-fach.

### Resorption

Nach oraler Anwendung von Gefapixant betrug die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ( $T_{max}$ ) 1 bis 4 Stunden. Nach mehrfachen Dosen von bis zu 300 mg zweimal täglich stieg die Exposition dosisproportional an. Der resorbierte Anteil von Gefapixant beträgt mindestens 78 %.

### *Einfluss von Nahrungsmitteln*

Im Vergleich zur Einnahme im Nüchternzustand hatte die orale Anwendung einer Einzeldosis von 50 mg Gefapixant zusammen mit einer fett- und kalorienreichen Standardmahlzeit keine Auswirkung auf die AUC oder  $C_{max}$  von Gefapixant.

### Verteilung

Auf Grundlage von populationspharmakokinetischen Analysen wird das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State nach oraler Anwendung einer Dosis von 45 mg auf 138 l geschätzt.

*In vitro* zeigt Gefapixant eine geringe Plasmaproteinbindung (55 %) und ein Blut/Plasma-Verhältnis von 1,1. Basierend auf präklinischen Studien ist die ZNS-Penetration von Gefapixant gering.

### Biotransformation

Die hepatische Metabolisierung ist ein unwesentlicher Eliminationsweg von Gefapixant und umfasst Oxidation und Glucuronidierung. Nach oraler Anwendung von [<sup>14</sup>C]-Gefapixant wurden 14 % der eingenommenen Dosis als Metaboliten im Urin und in den Fäzes wiedergefunden. Unverändertes Gefapixant stellt die hauptsächliche Wirkstoff-bezogene Komponente im Plasma dar (87 %) und jeder zirkulierende Metabolit war für weniger als 10 % der wiedergefundenen Gesamtradioaktivität verantwortlich.

### Elimination

Die renale Ausscheidung ist der Haupteliminationsweg von Gefapixant und umfasst sowohl die passive renale Filtration als auch aktive Transportmechanismen. Gefapixant wird im Urin als Muttersubstanz (~ 64 %) oder in Form von Metaboliten (~ 12 %) wiedergefunden; der Rest erscheint als Muttersubstanz (~ 20 %) oder in Form von Metaboliten (~ 2 %) in den Fäzes. Die aktive renale Sekretion ist für schätzungsweise ≤ 50 % der Gesamtelimination verantwortlich. *In vitro* ist Gefapixant ein Substrat der Transporter MATE1, MATE2K, P-gp und BCRP. Die terminale Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von Gefapixant beträgt 6–10 Stunden.

### Besondere Patientengruppen

#### *Nierenfunktionsstörung*

Die renale Ausscheidung ist der Haupteliminationsweg von Gefapixant. Eine leicht oder mäßig eingeschränkte Nierenfunktionsstörung ( $eGFR \geq 30$  ml/Minute/1,73 m<sup>2</sup>) hat keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Gefapixant-Exposition.

In einer populationspharmakokinetischen Analyse, die Patienten mit einem chronisch refraktären Husten oder einem nicht geklärten chronischen Husten einschloss, wurde prognostiziert, dass die mittlere AUC und  $C_{max}$  von Gefapixant bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion ( $eGFR < 30$  ml/Minute/1,73 m<sup>2</sup>) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion um 89 % bzw. 54 % ansteigen würde. Um eine ähnliche systemische Exposition wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion aufrechtzuerhalten, wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Leberfunktionsstörung*

Die hepatische Metabolisierung stellt einen unwesentlichen Eliminationsweg dar. Der Großteil der oralen Dosis wird als unveränderte Muttersubstanz im Urin (64 %) oder in den Fäzes (20 %) wiedergefunden. Eine spezielle Studie an Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht durchgeführt, weil eine Leberfunktionsstörung wahrscheinlich keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Exposition hat (siehe Abschnitt 4.2).

#### *Auswirkungen von Alter, Körpergewicht, Geschlecht, ethnischer Abstammung und Rasse*

Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse haben Alter, Körpergewicht, Geschlecht, ethnische Abstammung und Rasse keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Gefapixant.

### Arzneimittelwechselwirkungen

#### *Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Gefapixant*

Die Metabolisierung in der Leber ist ein unwesentlicher Eliminationsweg von Gefapixant und das Potenzial von klinisch bedeutsamen Arzneimittelwechselwirkungen für Gefapixant ist gering, wenn

dieses gemeinsam mit Inhibitoren oder Induktoren von Cytochrom-P450-(CYP-) oder Uridin-5'-Diphosphoglucuronsäure-Glucuronosyltransferase-(UGT-)Enzymen angewendet wird.

Die gleichzeitige Anwendung des Protonenpumpenhemmers Omeprazol hatte keine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Gefapixant.

Basierend auf *In-vitro*-Studien ist Gefapixant ein Substrat der Efflux-Transporter Multidrug And Toxin Extrusion 1 (MATE1), MATE2K, P-Glycoprotein (P-gp) und Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). In einer klinischen Phase-I-Studie führte eine Einzeldosis des MATE1/MATE2K-Inhibitors Pyrimethamin zu einer Erhöhung der AUC von Gefapixant um 24 %, was als nicht klinisch bedeutsam gilt, und hatte keinen Einfluss auf die  $C_{max}$  von Gefapixant.

#### *Wirkungen von Gefapixant auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel*

Basierend auf *In-vitro*-Studien ist das Potenzial von Gefapixant, eine CYP-Hemmung oder -Induktion zu verursachen, gering. Es ist daher unwahrscheinlich, dass Gefapixant die CYP-vermittelte Metabolisierung anderer Arzneimittel beeinflusst.

Gefapixant ist *in vitro* ein Inhibitor der MATE1, MATE2K und der organischen Anionentransportierenden Polypeptide 1B1 (OATP1B1) und OATP1B3. Das Risiko von klinisch bedeutsamen Arzneimittelwechselwirkungen durch die Hemmung dieser Transporter ist jedoch gering, wenn Gefapixant in einer Dosis von 45 mg zweimal täglich angewendet wird. Die klinische Bedeutung einer *in-vitro*-Hemmung des organischen Kationentransporters 1 (OCT1) durch Gefapixant ist nicht erwiesen. In einer klinischen Phase-I-Studie hatten mehrfache Dosen von 45 mg Gefapixant keine Auswirkungen auf die Exposition gegenüber dem OATP1B-Substrat Pitavastatin.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### Toxizität bei wiederholter Gabe

Bei Labortieren, denen Gefapixant verabreicht wurde, kam es zu Kristallurie und es wurde bestätigt, dass die meisten Harnkristalle aus Gefapixant bestanden.

In einer 6-monatigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Gabe an Ratten wurden bei der 9-fachen Humanexposition, bezogen auf die für Menschen maximal empfohlene Dosis (maximum recommended human dose-MRHD), mikroskopische Veränderungen in den Nieren (geweitete Tubuli infolge des Vorliegens von kristallinem Material, Degeneration der die Tubuli auskleidenden Epithelzellen und Entzündung des Interstitiums), im Ureter (Dilatation und Entzündung) und in der Harnblase (Hyperplasie der Transitionalzellen) beobachtet.

In einer 9-monatigen Studie zur oralen Toxizität bei wiederholter Gabe an Hunde wurden Harnkristalle beobachtet. Der mikroskopische Befund einer fokalen minimalen Degeneration der Tubuli mit Beteiligung einzelner kortikaler Tubuli wurde bei der 35-fachen Humanexposition, bezogen auf die MRHD, bei einem männlichen Hund beobachtet.

#### Kanzerogenität

In Kanzerogenitätsstudien an Ratten (Dauer von 2 Jahren) und transgenen rasH2-Mäusen (Dauer von 6 Monaten) ergaben sich bei Expositionen, die der bis zum 9-Fachen (Ratten) bzw. 4-Fachen (Mäuse) der MRHD entsprachen, keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potenzial (keine behandlungsbedingten Tumoren).

#### Mutagenese

In einer Reihe von *In-vitro*- oder *In-vivo*-Tests, einschließlich Tests zur mikrobiellen Mutagenese und zu Chromosomenaberrationen bei Lymphozyten aus humanem peripheren Blut, sowie im *In-vivo*-Mikronucleustest an Ratten zeigte Gefapixant keine genotoxischen Wirkungen.

## Reproduktionstoxizität

In Reproduktionsstudien am Tier zeigte die orale Verabreichung von Gefapixant an trächtige Ratten und Kaninchen während der Phase der Organogenese keine Anzeichen einer Teratogenität oder embryofetalen Letalität bei einer Exposition (AUC), die dem 6-Fachen (Ratten) bzw. 34-Fachen (Kaninchen) der Humanexposition, bezogen auf die MRHD, entsprach. Eine leichte Abnahme der Fetalgewichte bei Ratten, die mit einer maternalen Toxizität assoziiert war, zeigte sich bei einer etwa 11-fachen Humanexposition, bezogen auf die MRHD.

Studien an trächtigen Ratten und Kaninchen haben gezeigt, dass Gefapixant über die Plazenta auf den Fötus übergeht, wobei fetale Plasmakonzentrationen erreicht wurden, die bis zu 21 % (Ratten) bzw. 25 % (Kaninchen) der am 20. Gestationstag gemessenen maternalen Konzentrationen entsprachen.

In einer Laktationsstudie wurde Gefapixant nach oraler Gabe (bis zum 9-Fachen der Exposition, bezogen auf die MRHD) am Laktationstag 10 in die Milch laktierender Ratten ausgeschieden, mit Milchkonzentrationen, die viermal so hoch waren wie die maternale Plasmakonzentration; dies wurde 1 Stunde nach der Dosisgabe am Laktationstag 10 beobachtet.

Nach Verabreichung von Gefapixant an weibliche und männliche Ratten zeigten sich bei Exposition bis zum 9-Fachen der Exposition, bezogen auf die MRHD, keine Auswirkungen auf die Fertilität, das Paarungsverhalten oder die frühe embryonale Entwicklung.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### *Tablettenkern*

Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)  
Crospovidon (E 1202)  
Hypromellose (E 464)  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 470b)  
Mannitol (Ph.Eur.) (E 421)  
Mikrokristalline Cellulose (E 460)  
Natriumstearyl fumarat (Ph.Eur.)

#### *Filmüberzug*

Hypromellose (E 464)  
Titandioxid (E 171)  
Triacetin (E 1518)  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Carnaubawachs (E 903)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Opak weiße PVC/PE/PVdC Blisterpackungen mit durchdrückbarer-Aluminium-Deckfolie. Packungen mit 28, 56 und 98 Filmtabletten in nicht perforierten Blisterpackungen (14 Tabletten pro Blisterpackung) und Mehrfachpackungen mit 196 (2 Packungen mit 98) Filmtabletten in nicht perforierten Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: {TT Monat JJJJ}

## **10. STAND DER INFORMATION**

{MM/JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

## **A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

## **B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

## **C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Lyfnua 45 mg Filmtabletten  
Gefapixant

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 45 mg Gefapixant (als Citrat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

28 Filmtabletten  
56 Filmtabletten  
98 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

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

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Lyfnua 45 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON FÜR MEHRFACHPACKUNG (MIT BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Lyfnua 45 mg Filmtabletten  
Gefapixant

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 45 mg Gefapixant (als Citrat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Mehrfachpackung: 196 (2 Packungen mit 98) Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1613/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Lyfnua 45 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**TEILPACKUNG EINER MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Lyfnua 45 mg Filmtabletten  
Gefapixant

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 45 mg Gefapixant (als Citrat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

98 Filmtabletten. Teil einer Mehrfachpackung, Einzelverkauf unzulässig.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/21/1613/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Lyfnua 45 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Lyfnua 45 mg Filmtabletten  
Gefapixant

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

MSD

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Lyfnua 45 mg Filmtabletten Gefapixant

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

#### **Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Lyfnua und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lyfnua beachten?
3. Wie ist Lyfnua einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Lyfnua aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Lyfnua und wofür wird es angewendet?**

Lyfnua enthält den Wirkstoff Gefapixant.

Lyfnua ist ein Arzneimittel, das bei Erwachsenen bei chronischem Husten (Husten, der länger als 8 Wochen andauert) angewendet wird, und:

- der Husten auch nach der Anwendung anderer Arzneimittel nicht abklingt oder
- die Ursache für den Husten nicht bekannt ist.

Der Wirkstoff in Lyfnua, Gefapixant, blockiert die Aktivierung von Nerven, die ungewöhnlichen Husten auslösen.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lyfnua beachten?**

##### **Lyfnua darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie **allergisch** gegen Gefapixant oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor und während Sie Lyfnua einnehmen, wenn Sie

- **allergisch** gegen Arzneimittel sind, die Sulfonamid enthalten
- **eine Schlafapnoe haben**, das heißt wenn Ihre Atmung im Schlaf aussetzt und einsetzt

- eine **akute Infektion der Lunge / der unteren Atemwege (z.B. Lungenentzündung oder Bronchitis)** entwickeln
- **Veränderungen in der Art und Weise, wie Dinge schmecken** oder **Geschmacksverlust** feststellen oder **weniger in der Lage sind zu schmecken**, und dies andauert, auch nachdem Sie die Einnahme von Lyfnua beendet haben.

### **Kinder und Jugendliche**

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren an, weil es in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

### **Einnahme von Lyfnua zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Es ist nicht bekannt, ob Lyfnua Ihrem ungeborenen Baby schaden kann.

Daher ist es besser, die Anwendung von Lyfnua zu vermeiden, wenn Sie schwanger sind.

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Tierstudien haben gezeigt, dass Gefapixant in die Muttermilch übergehen kann. Ein Risiko für Ihr Baby kann nicht ausgeschlossen werden. Sie sollten zusammen mit Ihrem Arzt entscheiden, ob Sie Lyfnua einnehmen oder stillen.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sie können sich nach der Einnahme von Lyfnua schwindlig fühlen. Wenn dies geschieht, führen Sie kein Fahrzeug oder bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, bis Sie sich nicht mehr schwindlig fühlen.

### **Lyfnua enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## **3. Wie ist Lyfnua einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

### **Wieviel ist einzunehmen?**

Die empfohlene Dosis von Lyfnua beträgt:

- zweimal täglich eine 45 mg Tablette

### **Erwachsene mit Nierenproblemen**

Ihr Arzt kann die Menge und Häufigkeit der Einnahme von Lyfnua ändern, wenn:

- Sie an einem schweren Nierenversagen leiden und keine Dialyse erhalten.

### **Wie ist Lyfnua einzunehmen?**

Schlucken Sie die Tablette im Ganzen. Zerbrechen, zerkleinern oder kauen Sie die Tablette nicht. Sie können die Tablette mit oder ohne Nahrung einnehmen.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Lyfnua eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie zu viel Lyfnua eingenommen haben, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt oder Apotheker.

### **Wenn Sie die Einnahme von Lyfnua vergessen haben**

Falls Sie eine Dosis verpasst haben, lassen Sie diese Dosis aus und nehmen die nächste Dosis zum vorgesehenen Zeitpunkt ein.

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

### **Mögliche Nebenwirkungen sind:**

#### **Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- Veränderungen des Geschmackssinns (wie z. B.: ein metallischer, bitterer oder salziger Geschmack)
- Verringerung der Fähigkeit zu schmecken
- Verlust des Geschmacks

#### **Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- Übelkeit
- Veränderter Geschmackssinn im Vergleich zu vorher
- Husten (Verschlechterung, Zunahme)
- Trockener Mund
- Infektion der oberen Atemwege (eine Infektion im oberen Teil der Atemwege einschließlich Nase und Rachen)
- Durchfall
- Schmerzen in Ihrem Mund oder Rachen
- Verminderter Appetit
- Schwindel
- Oberbauchschmerzen
- Verdauungsstörung
- Ungewöhnliches Gefühl im Mund (z. B. Kribbeln oder prickelndes Gefühl)
- Gefühlsverlust im Mund
- Vermehrter Speichelfluss
- Schlaflosigkeit (Schlafstörungen)

#### **Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

- Blasen-, Harn- oder Nierensteine

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Lyfnua aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „EXP“ und nach dem auf dem Umkarton nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie bemerken, dass die Verpackung beschädigt ist oder Anzeichen von Manipulation zeigt.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Lyfnua enthält**

- Der Wirkstoff ist Gefapixant.  
Jede Filmtablette enthält 45 mg Gefapixant (als Citrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Crospovidon (E1202), Hypromellose (E464), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E470b), Mannitol (Ph.Eur.) (E421), mikrokristalline Cellulose (E460), Natriumstearylformurat (Ph.Eur.). Die Tabletten sind mit einem Film überzogen, der die folgenden Bestandteile enthält: Hypromellose (E464), Titandioxid (E171), Triacetin (E1518) und Eisen(III)-oxid (E172). Die Tabletten werden mit Carnaubawachs (E903) poliert.

### **Wie Lyfnua aussieht und Inhalt der Packung**

Lyfnua ist eine pink-farbene, runde und nach außen gewölbte Tablette, mit der Prägung „777“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

Lyfnua ist erhältlich in weißen PVC/PE/PVdC/Al Blisterpackungen.

Lyfnua ist erhältlich in Packungen mit 28, 56 und 98 Filmtabletten in nicht-perforierten Blisterpackungen (14 Tabletten pro Blisterpackung), Mehrfachpackungen mit 196 (2 Packungen mit 98) Filmtabletten in nicht-perforierten Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **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

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: + 45 4482 4000  
dkmail@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

**France**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: + 354 535 7000

**Italia****Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 5300  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_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

**Portugal**

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

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania 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 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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: + 371 67364224  
msd\_lv@merck.com

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.