

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lyfnua 45 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat een hoeveelheid gefapixantcitraat die overeenkomt met 45 mg gefapixant.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet)

Roze, ronde en convexe tablet van 10 mm met aan één kant de opdruk '777' en aan de andere kant glad.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lyfnua is geïndiceerd bij volwassenen voor de behandeling van refractaire of onverklaarde chronische hoest.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De geadviseerde dosis gefapixant is tweemaal daags één tablet van 45 mg. De tablet wordt oraal met of zonder voedsel ingenomen.

Gemiste dosis

Instrueer uw patiënten dat ze, als ze een dosis missen, de gemiste dosis moeten overslaan en verder moeten gaan met het gebruikelijke schema. Patiënten mogen als volgende dosis geen dubbele dosis innemen om een vergeten dosis in te halen. Ze mogen ook niet meer innemen dan de voorgeschreven dosis.

Speciale populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Van gefapixant is bekend dat het grotendeels via de nieren wordt uitgescheiden. Omdat oudere patiënten een grotere kans op een verminderde nierfunctie hebben, is bij deze patiënten het risico op bijwerkingen van gefapixant mogelijk groter. U moet voorzichtig zijn met de frequentie van de startdosering.

Nierfunctiestoornis

Een dosisaanpassing is nodig bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/minuut/1,73 m²) bij wie geen dialyse nodig is. De dosis moet worden verlaagd tot eenmaal daags één tablet van 45 mg.

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis (eGFR ≥ 30 ml/minuut/1,73 m²). Van patiënten met een terminale nierziekte bij wie dialyse nodig is, zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om doseringsadviezen te kunnen geven (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen onderzoek gedaan naar patiënten met een leverfunctiestoornis. Maar omdat levermetabolisme een ondergeschikte eliminatieroute van gefapixant is, wordt er geen dosisaanpassing geadviseerd (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van Lyfnua bij pediatrische patiënten (jonger dan 18 jaar) voor de indicatie van refractaire of onverklaarde chronische hoest.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tabletten moeten in één keer worden doorgeslikt en kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen. Instrueer uw patiënten om de tabletten niet te breken, te vermalen of te kauwen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Obstructief slaapapneu

Bij patiënten met matig tot ernstig obstructief slaapapneu (OSA, n=19) die geen positieve luchtwegdruk (*positive airway pressure*, PAP) gebruikten, ging gefapixant 180 mg dagelijks voor het slapengaan gepaard met een lagere gemiddelde SaO₂ en een hoger gemiddeld percentage tijd met SaO₂ < 90 % in alle slaapstadia vergeleken met placebo. De klinische relevantie van deze bevindingen voor het gebruik van tweemaal daags 45 mg gefapixant bij patiënten met refractaire chronische hoest (*refractory chronic cough*, RCC) of onverklaarde chronische hoest (*unexplained chronic cough*, UCC) met comorbide OSA is niet bekend. Overweeg bij patiënten met OSA eerst een passende behandeling voor OSA voordat de behandeling met gefapixant wordt gestart.

Overgevoeligheid

Gefapixant bevat een sulfonamide-groep, maar wordt beschouwd als een niet-sulfonylarylamine. Gefapixant is niet onderzocht bij patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor sulfonamide. Daarom kan kruisovergevoeligheid met sulfonamide-overgevoeligheid niet worden uitgesloten. Wees voorzichtig met gefapixant bij patiënten met bekende overgevoeligheid voor sulfonamiden.

Acute onderste-luchtweginfectie

Evalueer de behandeling met gefapixant als een patiënt een acute onderste-luchtweginfectie ontwikkelt. Stel voor iedere patiënt de behandeling individueel vast (zie rubriek 5.1).

Smaakgerelateerde bijwerkingen

Er zijn zeer vaak smaakgerelateerde bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken. Bij de meeste patiënten verdwenen deze bijwerkingen snel na het stoppen met gefapixant (mediane tijd 5 dagen). Bij enkele patiënten bleven deze bijwerkingen langer dan een jaar aanwezig na het stoppen (zie rubriek 4.8).

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Op basis van *in vitro* onderzoeken (zie rubriek 5.2) zijn er relevante onderzoeken naar klinische interacties uitgevoerd. Er werden geen klinisch betekenisvolle interacties vastgesteld.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van gefapixant bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten op het gebied van reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur Lyfnua niet te gebruiken tijdens de zwangerschap en door vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat gefapixant in de melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Besluit in dit geval of de patiënt geen borstvoeding meer mag geven, de patiënt met Lyfnua moet stoppen, of geen behandeling met Lyfnua krijgt. Overweeg hierbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de effecten van gefapixant op de vruchtbaarheid bij de mens. Bij ratten had behandeling met gefapixant geen effect op de paring of vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Gefapixant heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Sommige patiënten kunnen na toediening van gefapixant duizelig worden. Dit heeft mogelijk invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen waren dysgeusie (41 %), ageusie (15 %) en hypogeusie (11 %).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheid van gefapixant werd geëvalueerd in twee klinische fase III-onderzoeken (COUGH-1 en COUGH-2). Hierin werden in totaal 1369 patiënten behandeld met gefapixant (tweemaal daags 15 of 45 mg) (zie rubriek 5.1). De duur van blootstelling aan gefapixant was 52 weken.

De bijwerkingen gemeld in klinische onderzoeken met gefapixant zijn in onderstaande tabel weergegeven naar MedDRA-systeem/orgaanklasse en naar frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Vaak	bovenste-luchtweginfectie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	dysgeusie*, ageusie, hypogeusie
Vaak	smaakstoornis, duizeligheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak	hoest**, orofaryngeale pijn
Maag-darmstelselaandoeningen	
Vaak	nausea, diarree, droge mond, speekselhypersecretie, pijn in bovenbuik, dyspepsie, hypo-esthesie oraal, paresthesie oraal
Psychische stoornissen	
Vaak	slapeloosheid
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	urinewegsteen, nefrolithiase, blaassteen

*Dysgeusie werd vaak gemeld als een bittere smaak, metaalachtige smaak of zoute smaak.

**Hoest bestaat uit meldingen van 'verslechtering', 'vergering', 'toename' of 'toegenomen' hoest.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Smaakgerelateerde bijwerkingen

Bij de meeste patiënten met smaakgerelateerde bijwerkingen (dysgeusie, ageusie, hypogeusie en smaakstoornis) begonnen de bijwerkingen binnen 9 dagen na het starten met gefapixant. De meeste bijwerkingen waren licht (65 %) tot matig (32 %) qua intensiteit. De smaakgerelateerde bijwerkingen verdwenen bij 96 % van de patiënten. Hiervan meldde 25 % dat de bijwerkingen bij of vóór de laatste dosis gefapixant verdwenen. 1,6 % (7/447) van de patiënten in de gefapixant-groep en 12,8 % (6/47) van de patiënten in de placebogroep had langer dan een jaar na het stoppen last van smaakgerelateerde bijwerkingen. 22 % van de patiënten die gefapixant kregen, kreeg bijwerkingen die tot stopzetting van de behandeling leidden. De vaakst gemelde bijwerkingen die tot stopzetting van de behandeling leidden waren dysgeusie (9 %) en ageusie (4 %).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

In een klinisch onderzoek kregen 8 gezonde proefpersonen tweemaal daags 1800 mg gefapixant (40 maal de aanbevolen dosis bij mensen) gedurende maximaal 14 dagen. Bij deze deelnemers werden gefapixant-kristallen gedetecteerd in de urine. Er zijn geen aanwijzingen voor schade aan de nieren of urinewegen gevonden.

In gevallen van overdosering tijdens de fase III-onderzoeken werden geen bijwerkingen gemeld.

In geval van overdosering moet u de patiënt monitoren op bijwerkingen en passende ondersteunende maatregelen treffen. Gefapixant wordt deels verwijderd door hemodialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: : overige hoestonderdrukkende middelen, ATC-code: R05DB29

Werkingsmechanisme

Gefapixant is een selectieve antagonist van de P2X3-receptor. Gefapixant is ook actief tegen het P2X2/3-receptorsubtype. P2X3-receptoren zijn ATP-afhankelijke ionkanalen die zich bevinden op sensorische C-vezels van de nervus vagus in de luchtwegen. C-vezels worden geactiveerd als reactie op ontsteking of irriterende chemische stoffen. Bij een ontsteking komt ATP vrij uit slijmvliescellen van de luchtwegen. Binding van extracellulaire ATP aan P2X3-receptoren wordt door C-vezels herkend als een schadesignaal. Activering van C-vezels, wat door de patiënt wordt gevoeld als een drang om te hoesten, initieert een hoestreflex. Blokkeren van ATP-signalen via P2X3-receptoren vermindert de te hoge activering van sensorische zenuwen. Hierdoor vermindert de overmatige hoest opgewekt door extracellulair ATP.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid van Lyfnua voor de behandeling van refractaire of onverklaarde chronische hoest werd onderzocht in twee 52 weken durende, multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken onder volwassenen met refractaire of onverklaarde chronische hoest. Refractaire chronische hoest (*refractory chronic cough*, RCC) was gedefinieerd als hoest gerelateerd aan een comorbide aandoening (bijvoorbeeld astma, gastro-oesofageale refluxziekte of bovenste luchtweg hoestsyndroom) die aanhield ondanks adequate behandeling van de comorbide aandoening. Onverklaarde chronische hoest (*unexplained chronic cough*, UCC) was gedefinieerd als hoest die ondanks een grondige klinische evaluatie niet met een comorbide aandoening werd geassocieerd.

De primaire doelstelling van beide fase III-onderzoeken was het beoordelen van de werkzaamheid van Lyfnua wat betreft het verminderen van de 24-uurs hoestfrequentie ten opzichte van placebo. Verlaging van hoestfrequentie in wakkere toestand en hoestspecifieke kwaliteit van leven waren secundaire doelstellingen. In beide onderzoeken werden de patiënten gerandomiseerd naar behandeling met tweemaal daags een dosis Lyfnua 45 mg, 15 mg of placebo. De primaire werkzaamheidsperiode van COUGH-1 (NCT03449134) was 12 weken, gevolgd door een

geblindeerde verlengingsperiode van 40 weken. De primaire werkzaamheidsperiode van COUGH-2 (NCT03449147) was 24 weken, gevolgd door een geblindeerde verlengingsperiode van 28 weken.

De patiënten die deelnamen aan COUGH-1 en COUGH-2 rookten op dat moment niet, werden niet met ACE-remmers ('*angiotensin converting enzyme*'-remmers) behandeld, waren met RCC of UCC gediagnosticeerd en hadden langer dan 1 jaar chronische hoest. De meeste patiënten waren vrouw (75 %), wit (80 %) en afkomstig uit Europa (53 %), met een gemiddelde leeftijd van 58 jaar (spreiding van 19 tot 89), en 7 % van de patiënten was ouder dan 75 jaar. In totaal was 61,5 % van de patiënten gediagnosticeerd met RCC en 38,5 % met UCC en de gemiddelde duur van de chronische hoest bedroeg 11 jaar.

Hoestfrequentie

In COUGH-1 en COUGH-2 hadden de patiënten behandeld met tweemaal daags Lyfnua 45 mg een significante verlaging van de 24-uurs hoestfrequentie ten opzichte van placebo (tabel 2). De verlaging van de 24-uurs hoestfrequentie werd tegen week 4 waargenomen en hield gedurende de gehele primaire werkzaamheidsperiode aan (12 weken bij COUGH-1 en 24 weken bij COUGH-2; figuur 1).

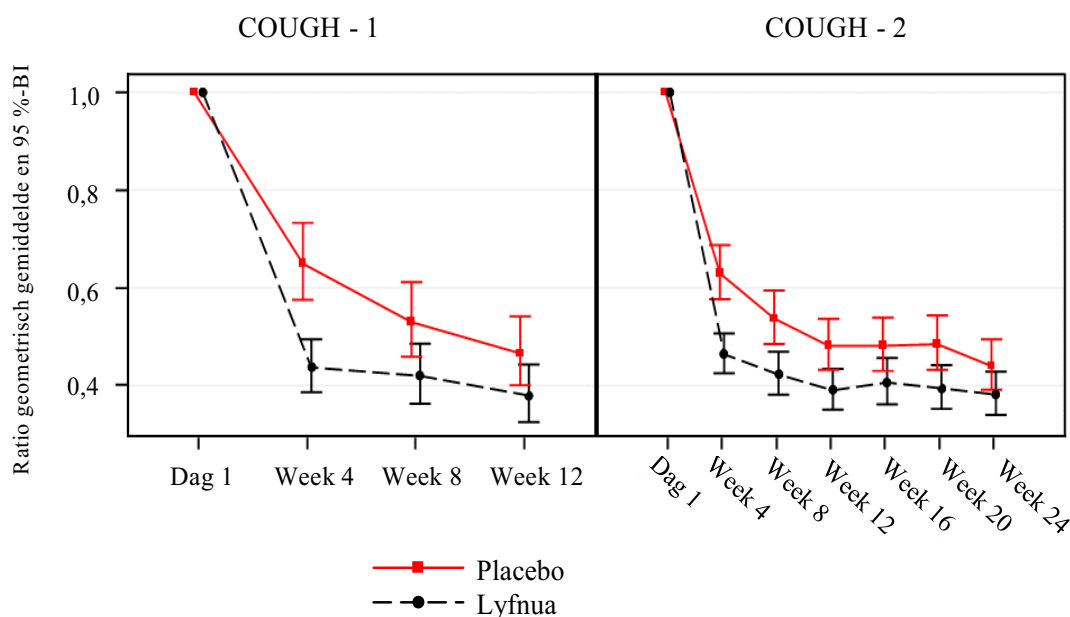
De groep behandeld met tweemaal daags gefapixant 15 mg liet in geen van beide onderzoeken een significante verlaging van de 24-uurs hoestfrequentie zien.

Tabel 2: Resultaten voor 24-uurs hoestfrequentie bij tweemaal daags Lyfnua 45 mg (COUGH-1 en COUGH-2)

	COUGH-1		COUGH-2	
	Lyfnua	Placebo	Lyfnua	Placebo
N	243	243	439	435
Primair werkzaamheidseindpunt				
24-uurs hoestfrequentie (aantal hoesten per uur)				
Baseline (geometrisch gemiddelde)	18,24	22,83	18,55	19,48
Week 12 (COUGH-1) of week 24 (COUGH-2) (geometrisch gemiddelde)	7,05	10,33	6,83	8,34
Week 12 (COUGH-1) of week 24 (COUGH-2) (verlaging in % t.o.v. baseline)	-61,35	-54,77	-63,17	-57,19
Verlaging t.o.v. placebo (verlaging in % en 95 %-BI) [†]	-18,52 (-32,76; -1,28)		-13,29 (-24,74; -0,10)	
p-waarde	0,036		0,048	
N = aantal patiënten opgenomen in de analyse. BI = Betrouwbaarheidsinterval. [†] Ontbrekende baselinewaardes zijn ingevuld met waardes die toegerekend zijn op basis van geslacht en regio. Hierna zijn meerdere toerekeningen gedaan van de ontbrekende gegevens (m = 50 toegerekende datasets) voor alle vervolfbezoeken. Hiervoor werden behandelingsgroep, geslacht, regio en de andere vervolfbezoeken als covariabelen gebruikt. Na toerekening werd een <i>Analysis of covariance</i> (ANCOVA) uitgevoerd op een bepaald tijdstip, gecorrigeerd voor de covariabelen van behandelingsgroep, baseline, geslacht, en regio.				

Figuur 1: Analyse van 24-uurs hoestfrequentie in de tijd voor tweemaal daags Lyfnua 45 mg

(COUGH-1 en COUGH-2)



Hoestspecifieke kwaliteit van leven

COUGH-2 werd specifiek opgezet voor het beoordelen van de impact van Lyfnua op de hoestspecifieke kwaliteit van leven ten opzichte van placebo. Dit werd gemeten door de Leicester Cough Questionnaire (LCQ). Hierbij varieert de mogelijke score van 3 tot 21, waarbij een hogere score duidt op een betere kwaliteit van leven. Een toename van de LCQ-totaalscore met $\geq 1,3$ punt ten opzichte van baseline werd gedefinieerd als klinisch betekenisvol. In COUGH-2 was de kans op een klinisch betekenisvolle verbetering van de hoestspecifieke kwaliteit van leven significant groter in de groep behandeld met Lyfnua 45 mg dan in de placebogroep. Dit werd gemeten in week 24 (zie tabel 3).

Tabel 3: Hoestspecifieke kwaliteit van leven voor tweemaal daags Lyfnua 45 mg (COUGH-2): deel van patiënten met een toename van LCQ-totaalscore van $\geq 1,3$ punt ten opzichte van baseline in week 24.

	Lyfnua	Placebo
N	439	435
Responders* (%)	75,7	68,1
Geschatte odds-ratio vs. placebo (95 %-BI) [†]	1,46 (1,07; 1,99)	
Geschat verschil [†] vs. placebo (95 %-BI) ^{††}	7,63 (1,34; 13,76)	
p-waarde [†]	0,016	

N = Aantal proefpersonen met beschikbare gegevens in week 24.

* Percentage responders in week 24. Het aantal responders is berekend door middeling over meerdere toerekeningen; er waren in de Lyfnua- en placebo-arm respectievelijk ongeveer 332 en 296 responders.

BI = Betrouwbaarheidsinterval. LCQ = Leicester Cough Questionnaire.

[†]Ontbrekende baselinewaardes zijn ingevuld met waardes die toegerekend zijn op basis van geslacht en regio. Hierna zijn meerdere toerekeningen gedaan van de ontbrekende gegevens (m = 50 toegerekende datasets) voor alle vervolfbezoeken. Hiervoor werden behandelingsgroep, geslacht, regio en de andere vervolfbezoeken als covariabelen gebruikt. Na toerekening werd een logistische regressie uitgevoerd op de gedichotomiseerde waardes op een bepaald tijdstip, gecorrigeerd voor de covariabelen van behandelingsgroep, baseline van de LCQ-totaalscore (continu), geslacht, en regio.

^{††}Gebaseerd op de bootstrap-methode.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Lyfnua (gefapixant) in alle subgroepen van pediatrische patiënten met onverklaarde of refractaire chronische hoest (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van gefapixant is onderzocht bij gezonde volwassenen en bij volwassenen met RCC of UCC en was vergelijkbaar bij deze twee populaties. De gemiddelde AUC en piekconcentratie (C_{max}) in het plasma bij *steady state* bedragen 4144 ng·uur/ml en 531 ng/ml bij behandeling met tweemaal daags gefapixant 45 mg. *Steady state* wordt bereikt binnen 2 dagen, met een accumulatie-ratio van een factor 1,4 tot 1,5.

Absorptie

Na orale toediening van gefapixant varieerde de tijd tot het bereiken van piekplasmaconcentraties (T_{max}) tussen 1 en 4 uur. Toenames in blootstelling zijn dosisproportioneel na meervoudige doses tot tweemaal daags 300 mg. De geabsorbeerde fractie is bij gefapixant ten minste 78 %.

Effect van voedsel

In vergelijking met inname op een nuchtere maag had orale toediening van een enkelvoudige dosis gefapixant 50 mg in combinatie met een standaard vetrijke en calorierijke maaltijd geen effect op de AUC of C_{max} van gefapixant.

Distributie

Op basis van farmacokinetische populatieanalyses wordt het gemiddelde schijnbare distributievolume na orale toediening van een dosis van 45 mg bij *steady state* geschat op 138 l.

In vitro vertoont gefapixant een lage plasma-eiwitbinding (55 %) en is de bloed-plasmaratio 1,1. Op basis van preklinisch onderzoek heeft gefapixant een lage penetratie in het CZS.

Biotransformatie

Levermetabolisme is een ondergeschikte eliminatieroute van gefapixant en verloopt via oxidatie en glucuronidering. Na orale toediening van [^{14}C] gefapixant werd 14 % van de toegediende dosis teruggevonden als metabolieten in de urine en feces. Onveranderd gefapixant is de belangrijkste geneesmiddelgerelateerde component in plasma (87 %), en elke circulerende metaboliet was goed voor minder dan 10 % van de radioactiviteit die in totaal werd gedetecteerd.

Eliminatie

Renale excretie is de belangrijkste eliminatieroute van gefapixant en verloopt via zowel passieve nierfiltratie als actieve transportmechanismen. Gefapixant wordt in de urine teruggevonden als oorspronkelijke stof (~64 %) of als metaboliet (~12 %), en de rest wordt in de feces teruggevonden als oorspronkelijke stof (~20 %) of als metaboliet (~2 %). Actieve renale secretie is naar schatting goed voor ≤ 50 % van de totale eliminatie. *In vitro* is gefapixant een substraat van de transporteiwitten MATE1, MATE2K, P-gp en BCRP. Gefapixant heeft een terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) van 6 - 10 uur.

Speciale populaties

Nierfunctiestoornis

Renale excretie is de belangrijkste eliminatieroute van gefapixant. Een lichte of matige nierfunctiestoornis ($eGFR \geq 30$ ml/minuut/1,73 m²) heeft geen klinisch betekenisvol effect op de blootstelling aan gefapixant.

In een farmacokinetische populatie-analyse bij patiënten met refractaire of onverklaarde chronische hoest stegen de gemiddelde AUC en C_{max} van gefapixant naar schatting met respectievelijk 89 % en 54 % bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/minuut/1,73 m²) ten opzichte van personen met een normale nierfunctie. Om de systemische blootstelling op een vergelijkbaar niveau te houden als die van personen met een normale nierfunctie, wordt dosisaanpassing geadviseerd (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Levermetabolisme is een ondergeschikte eliminatieroute. Het grootste deel van een orale dosis werd teruggevonden als onveranderde oorspronkelijke stof in de urine (64 %) of de feces (20 %). Er is geen specifiek onderzoek onder patiënten met een leverfunctiestoornis uitgevoerd, omdat leverfunctiestoornis naar waarschijnlijkheid geen klinisch betekenisvol effect op de blootstelling heeft (zie rubriek 4.2).

Effecten van leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht en etnische afkomst

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse hebben leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht, etnische afkomst en ras geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van gefapixant.

Geneesmiddelinteracties

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van gefapixant

Levermetabolisme is een ondergeschikte route voor de eliminatie van gefapixant, en de kans op klinisch betekenisvolle geneesmiddelinteracties van gefapixant bij gelijktijdige toediening van inhibitoren of inductoren van cytochroom P450 (CYP) of uridine 5'-difosfoglucuronzuur-glucuronosyltransferase (UGT)-enzymen is laag.

Gelijktijdig gebruik van een protonpompremmer, namelijk omeprazol, had geen klinisch betekenisvol effect op de farmacokinetiek van gefapixant.

Op basis van *in vitro*-onderzoek is gefapixant een substraat van de effluxtransporteiwitten *multidrug and toxin extrusion 1* (MATE1) en 2K (MATE2K), P-glycoproteïne (P-gp) en het borstkankerresistentie-eiwit (*breast cancer resistance protein*, BCRP). In een klinisch fase I-onderzoek verhoogde een enkelvoudige dosis van de MATE1/MATE2K-remmer pyrimethamine de AUC van gefapixant met 24 %. Dit percentage was niet klinisch betekenisvol en deze dosis had geen invloed op de C_{max} van gefapixant.

Effecten van gefapixant op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Op basis van *in vitro*-onderzoek is de kans laag dat gefapixant CYP-inhibitie of -inductie veroorzaakt, en daarom is het onwaarschijnlijk dat gefapixant invloed heeft op het CYP-gemedieerde metabolisme van andere geneesmiddelen.

Gefapixant is een remmer van MATE1, MATE2K en organische anion-transporterende polypeptides 1B1 (OATP1B1) en 1B3 (OATP1B3) *in vitro*. Het risico op klinisch betekenisvolle geneesmiddelinteracties via remming van deze transporteiwitten is echter laag voor gefapixant tweemaal daags toegediend in een dosis van 45 mg. De klinische relevantie van *in vitro*-remming van organisch kationtransporteiwit 1 (OCT1) door gefapixant is niet vastgesteld. In een klinisch fase I-onderzoek hadden meervoudige doses gefapixant 45 mg geen invloed op de blootstelling aan het OATP1B-substraat pitavastatine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde toediening

Kristalurie trad op bij laboratoriumdieren die een dosis gefapixant hadden gekregen en voor de meeste urinekristallen werd bevestigd dat ze uit gefapixant bestonden.

In een zes maanden durend toxiciteitsonderzoek met herhaalde toediening bij ratten werden microscopische veranderingen in de nieren (distensie van tubuli als gevolg van de aanwezigheid van kristallijn materiaal, degeneratie van epitheelcellen die de tubuli bekleeden en ontsteking in het interstitium), de ureter (dilatatie en ontsteking) en de blaas (hyperplasie van overgangscellen) waargenomen bij 9 maal de blootstelling bij de mens aan de maximale aanbevolen humane dosis (MRHD).

In een negen maanden durend toxiciteitsonderzoek met orale herhaalde toediening bij honden werden kristallen waargenomen in de urine en werd met de microscoop focale, minimale tubulaire degeneratie (occasionele corticale tubuli) waargenomen bij één mannetjeshond bij 35 maal de blootstelling bij de mens aan de MRHD.

Carcinogeniteit

Carcinogeniteitsonderzoek bij ratten (met een duur van 2 jaar) en rasH2-transgene muizen (duur van 6 maanden) met gefapixant leverde geen aanwijzingen voor carcinogeen potentieel op (geen behandelingsgerelateerde tumoren) bij blootstellingen tot 9 maal (ratten) en 4 maal (muizen) de blootstelling aan de MRHD.

Mutagenese

Gefapixant was niet genotoxisch in een reeks *in vitro*- of *in vivo*-testen, waaronder microbiële mutagenese, chromosoomafwijking in humane perifere bloedlymfocyten en in *in vivo*-micronucleustesten bij ratten.

Reproductietoxiciteit

Bij reproductieonderzoek bij dieren leverde orale toediening van gefapixant aan drachtige ratten en konijnen tijdens de periode van organogenese geen aanwijzingen op voor teratogeniteit of embryofoetale letaliteit bij blootstellingen (AUC) die 6 maal (ratten) en 34 maal (konijnen) hoger waren dan de blootstelling aan de MRHD. Een kleine daling in foetaal gewicht bij de ratten, wat in verband werd gebracht met maternale toxiciteit, werd waargenomen bij een blootstelling van ongeveer 11 maal de blootstelling aan de MRHD.

Uit onderzoek bij drachtige ratten en konijnen is gebleken dat gefapixant via de placenta wordt overgedragen naar de foetus. Op dag 20 van de dracht waren de foetale plasmaconcentraties maximaal 21 % (ratten) en 25 % (konijnen) van de maternale concentraties.

In een lactatieonderzoek werd op lactatiedag 10 gefapixant in de moedermelk van zogende ratten uitgescheiden bij orale toediening (tot 9 maal de blootstelling aan de MRHD). De melkconcentraties waren 4 maal hoger dan de maternale plasmaconcentraties die 1 uur na toediening op lactatiedag 10 werden waargenomen.

Er waren geen effecten op de vruchtbaarheid, paringsprestatie of vroege embryonale ontwikkeling als gefapixant aan vrouwtjes- en mannetjesratten werd toegediend met maximaal 9 maal de blootstelling aan de MRHD.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)
Crospovidon (E1202)
Hypromellose (E464)

Magnesiumstearaat (E470b)
Mannitol (E421)
Microkristallijne cellulose (E460)
Natriumstearylfumaraat

Filmomhulling

Hypromellose (E464)
Titaandioxide (E171)
Triacetine (E1518)
Rood ijzeroxide (E172)
Carnaubawas (E903)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ondoorschijnende witte PVC/PE/PVdC blisterverpakkingen met afsluitende aluminium doordrukfolie. Verpakkingen met 28, 56 en 98 filmomhulde tabletten in ongeperforeerde blisterverpakkingen (14 tabletten per strip) en grootverpakkingen met 196 (2 verpakkingen met 98) filmomhulde tabletten in ongeperforeerde blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: {DD maand JJJ}

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lyfnua 45 mg filmomhulde tabletten
gefapixant

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 45 mg gefapixant (als citraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 filmomhulde tabletten
56 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

lyfnua 45 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
OMDOOS VOOR MULTIPACK (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lyfnua 45 mg filmomhulde tabletten
gefapixant

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 45 mg gefapixant (als citraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Multipack: 196 (2 verpakkingen van 98) filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1613/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

lyfnua 45 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
TUSSENVERPAKKING VAN MULTIPACK (ZONDER BLUE BOX)**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lyfnua 45 mg filmomhulde tabletten
gefapixant

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 45 mg gefapixant (als citraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

98 filmomhulde tabletten. Onderdeel van een multipack, mag niet afzonderlijk worden verkocht.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/21/1613/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

lyfnua 45 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lyfnua 45 mg tabletten
gefapixant

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

MSD

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Lyfnua 45 mg filmomhulde tabletten gefapixant

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Lyfnua en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Lyfnua en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

- Lyfnua is een geneesmiddel tegen hoesten. U kunt Lyfnua gebruiken als u chronische hoest heeft. Dit betekent dat u langer dan 8 weken hoest en het hoesten gaat niet over. Ook niet als u andere geneesmiddelen gebruikt tegen uw hoest.

Of:

- De oorzaak van uw hoest is onbekend.

Dit middel is alleen voor volwassenen.

In Lyfnua zit de werkzame stof gefapixant. Gefapixant zorgt ervoor dat de zenuwen die u laten hoesten niet meer goed werken.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Bent u allergisch voor geneesmiddelen met sulfonamide?
- Heeft u slaapapneu? Dit betekent dat uw ademhaling kort stopt tijdens het slapen.
- Krijgt u een longontsteking of een ontsteking van uw neus, keel of luchtpijp (bijvoorbeeld bronchitis)?
- Smaakt eten en drinken anders dan normaal? Proeft u smaken niet of minder goed? Ook nog steeds als u al gestopt bent met dit middel?

Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat of terwijl u dit middel gebruikt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit middel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar. Het is namelijk niet onderzocht bij deze groep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Lyfnua nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding

Let op! Niet gebruiken als u zwanger bent. Het is niet zeker of dit middel veilig is voor de baby in uw buik.

Bent u zwanger, denkt u dat u zwanger bent, of wilt u zwanger worden? Vraag dan advies aan uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Geeft u borstvoeding? Dit middel kan in uw moedermelk komen. Het is niet zeker of dit middel veilig is voor uw baby. Praat met uw arts en beslis samen of u dit middel gaat gebruiken of borstvoeding gaat geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige mensen kunnen duizelig worden van dit middel. Merkt u dit bij uzelf? Rijd dan geen auto en gebruik geen gereedschap of machines.

Lyfnua bevat natrium

Dit medicijn bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel van dit middel gebruikt u?

De aanbevolen dosering is:

- 2 keer per dag 1 tablet Lyfnua van 45 mg.

Volwassenen met nierproblemen

Uw arts vertelt u hoeveel u van dit middel mag gebruiken en hoe vaak:

- als u een ernstige nieraandoening heeft en u geen dialyse krijgt.

Hoe gebruikt u dit middel?

Slik de tablet helemaal door. Breek de tabletten niet en maak ze niet fijn. Kauw niet op de tabletten. U kunt de tablet met of zonder eten doorslikken.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Heeft u per ongeluk te veel van dit middel gebruikt? Neem dan meteen contact op met uw arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Bent u per ongeluk vergeten dit middel te gebruiken? Sla dan de vergeten dosis over. Ga daarna verder met uw normale schema. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

U kunt last krijgen van de volgende bijwerkingen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- eten en drinken smaakt anders (het smaakt bijvoorbeeld metaalachtig, bitter of zout)
- u proeft minder
- u proeft niets

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- misselijk zijn
- eten en drinken smaakt anders dan eerst
- hoesten (wordt erger)
- droge mond
- keelontsteking of neusontsteking
- diarree
- pijn in uw mond of keel
- minder honger hebben dan normaal
- duizelig zijn
- buikpijn boven in uw buik
- het verteren van eten in uw lichaam gaat niet goed
- raar gevoel in uw mond (tintelend of prikkelend gevoel)
- minder gevoel in uw mond
- meer speeksel
- u slaapt slecht

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- urinewegstenen, zoals blaasstenen of nierstenen

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit medicijn.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doordrukstrip en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de verpakking is beschadigd of als het lijkt of er met de verpakking geknoeid is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is gefapixant. In elke filmomhulde tablet zit 45 mg gefapixant (als citraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn silica (colloïdaal watervrij) (E551), crospovidon (E1202), hypromellose (E464), magnesiumstearaat (E470b), mannitol (E421), microkristallijne cellulose (E460), natriumstearylfumaraat. De tabletten hebben een filmomhulling met hypromellose (E464), titaandioxide (E171), triacetine (E1518) en rood ijzeroxide (E172). De tabletten zijn glanzend gemaakt met carnaubawas (E903).

Hoe ziet Lyfnua eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Lyfnua tabletten zijn roze, ronde, bolle tabletten. Op één kant staan de cijfers '777' en de andere kant is glad.

Lyfnua tabletten zitten in witte PVC/PE/PVdC doordrukstrips.

Lyfnua zit in verpakkingen met 28, 56, en 98 filmomhulde tabletten in ongeperforeerde doordrukstrips (14 tabletten per strip), en grootverpakkingen met 196 (2 verpakkingen van 98) filmomhulde tabletten in ongeperforeerde doordrukstrips.

Niet alle genoemde verpakkingen worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. + 370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel: +420 233 010 111

dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 5300

hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf: + 45 4482 4000

dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

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

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

Κύπρος

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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

Sverige

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

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: + 371 67364224

msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}.

Meer informatie over dit medicijn is beschikbaar op de website van het Europees
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.