

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Daybu 200 mg/mL solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque mL de solution buvable contient 200 mg de trofinétide.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque mL de solution buvable contient 30 mg de maltitol, 1,12 mg de parahydroxybenzoate de méthyle sodique, 0,25 mg de parahydroxybenzoate de propyle sodique, 4,9 mg de propylène glycol et 0,02 mg de rouge allura AC.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

Solution buvable rose à rouge, pH 4.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Daybu est indiqué dans le traitement des symptômes neurocomportementaux du syndrome de Rett chez les adultes et les patients pédiatriques âgés de 5 ans et plus.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le trofinétide doit être pris deux fois par jour, matin et soir, en fonction du poids du patient, comme indiqué dans le Tableau 1.

Tableau 1 Posologie recommandée du trofinétide chez les patients âgés de 5 ans et plus

Poids du patient	Posologie de trofinétide	Volume de trofinétide
9 kg à moins de 12 kg	5 g deux fois par jour	25 mL deux fois par jour
12 kg à moins de 20 kg	6 g deux fois par jour	30 mL deux fois par jour
20 kg à moins de 35 kg	8 g deux fois par jour	40 mL deux fois par jour
35 kg à moins de 50 kg	10 g deux fois par jour	50 mL deux fois par jour
50 kg ou plus	12 g deux fois par jour	60 mL deux fois par jour

Le maintien du bénéfice du traitement doit être régulièrement réévalué.

Adaptation posologique en cas de certains effets indésirables

L'impact d'une réduction de dose sur l'efficacité du trofinétide est incertain. Après une réduction de dose pour la prise en charge des effets indésirables, la reprise de la dose recommandée doit être envisagée, selon le jugement clinique.

Diarrhée

Il convient de conseiller aux patients d'arrêter les laxatifs avant de commencer le traitement par trofinétide. Une interruption, une réduction de dose ou l'arrêt du trofinétide doit être envisagé en cas de diarrhée sévère ou de suspicion de déshydratation (voir rubrique 4.4).

Vomissements

En cas de vomissements après l'administration de trofinétide, une dose supplémentaire ne doit pas être prise. La dose suivante doit être prise à l'heure prévue. Une interruption, une réduction de dose ou l'arrêt du trofinétide doit être envisagé si les vomissements sont sévères ou surviennent malgré une prise en charge médicale (voir rubrique 4.4).

Perte de poids

Une interruption, une réduction de dose ou l'arrêt du trofinétide doit être envisagé en cas de perte de poids significative (voir rubrique 4.4).

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose de trofinétide, celle-ci doit être prise dès que possible. S'il est l'heure de la dose suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise. La dose suivante doit être prise à l'heure prévue. Les doses ne doivent jamais être doublées pour compenser une dose oubliée.

Populations particulières

Population âgée

Les études cliniques du trofinétide n'ont pas inclus de patients âgés de 65 ans et plus permettant de déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. Ce médicament est connu pour être excrété de manière importante par le rein. Les patients âgés étant plus susceptibles de présenter une diminution de fonction rénale, une surveillance de la fonction rénale pourrait être indiquée.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] de 60 à 89 mL/min/1,73 m²). La posologie recommandée de trofinétide chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (DFGe de 30 à 59 mL/min/1,73 m²) est décrite dans le Tableau 2 :

Tableau 2 Posologie recommandée du trofinétide chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée

Poids du patient	Posologie de trofinétide	Volume de trofinétide
9 kg à moins de 12 kg	2,5 g deux fois par jour	12,5 mL deux fois par jour
12 kg à moins de 20 kg	3 g deux fois par jour	15 mL deux fois par jour
20 kg à moins de 35 kg	4 g deux fois par jour	20 mL deux fois par jour
35 kg à moins de 50 kg	5 g deux fois par jour	25 mL deux fois par jour
50 kg ou plus	6 g deux fois par jour	30 mL deux fois par jour

L'administration de trofinétide aux patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe de 15 à 29 mL/min/1,73 m²) n'est pas recommandée (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité chez les patients pédiatriques âgés de moins de 5 ans n'ont pas été établies (voir rubrique 5.1).

Adultes

La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'instauration du traitement par trofinétide chez les patients âgés de plus de 20 ans n'ont pas été établies. Chez les patients chez lesquels un bénéfice clair du traitement a été démontré, celui-ci peut être poursuivi chez les patients âgés de plus de 20 ans.

Mode d'administration

Daybu est administré par voie orale ou par sonde gastrique (G). Daybu peut être pris avec ou sans nourriture.

À l'aide d'un gobelet doseur (30 mL ou 110 mL) fourni avec le médicament, le volume approprié (mL) de solution buvable correspondant à la dose prescrite de Daybu doit être mesuré.

La totalité du contenu du gobelet doseur doit être administrée par voie orale. Après l'administration, le gobelet doseur doit être rincé à l'eau froide courante et laissé à sécher à l'air libre. Conserver le gobelet doseur nettoyé avec le flacon jusqu'à la prochaine utilisation.

Administration de la solution buvable de Daybu par sonde gastrique

Daybu peut être administré par sonde gastrique (G) ; les doses administrées par sonde gastro-jéjunale (GJ) doivent être administrées par le port gastrique (G) (voir rubrique 6.6).

Ne pas administrer par sonde nasogastrique (NG).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Diarrhée

Les patients doivent être avisés d'arrêter la prise de laxatifs avant de commencer à prendre le trofinétide. Les patients qui présentent une diarrhée pendant le traitement par trofinétide doivent être pris en charge par un traitement antidiarrhéique, et la surveillance de l'état d'hydratation et les liquides oraux doivent être renforcée, si nécessaire. En cas de diarrhée sévère ou de suspicion de déshydratation, il convient d'envisager une interruption, une réduction de la dose voire l'arrêt du trofinétide (voir rubrique 4.2).

Vomissements

Les patients atteints du syndrome de Rett présentent un risque d'inhalation et de pneumonie de déglutition. Des cas d'inhalation et de pneumonie de déglutition ont été signalés après des vomissements chez des patients traités par trofinétide. Si les vomissements sont sévères ou surviennent malgré une prise en charge médicale, il convient d'envisager une interruption, une réduction de la dose voire l'arrêt du trofinétide (voir rubrique 4.2).

Perte de poids

Le poids du patient doit être surveillé. En cas de perte de poids significative, il convient d'envisager une interruption, une réduction de la dose voire l'arrêt du trofinétide (voir rubrique 4.2).

Interactions avec les substrats sensibles du CYP3A4 et/ou de la P-gp

Une surveillance étroite est recommandée lorsque le trofinétide est utilisé en association avec des substrats sensibles du CYP3A4 et/ou de la P-gp administrés par voie orale (p. ex., ciclosporine, digoxine), pour lesquels une légère modification de la concentration plasmatique du substrat peut entraîner des effets indésirables graves (voir rubrique 4.5).

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 30 mg de maltitol par mL. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient 4,9 mg de propylène glycol par mL.

Ce médicament contient 1,12 mg de parahydroxybenzoate de méthyle sodique et 0,25 mg de parahydroxybenzoate de propyle sodique par mL. Ces excipients peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient du rouge Allura AC. Cet excipient peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet du trofinétide sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Le trofinétide est un faible inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp ; par conséquent, les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4 et/ou de la P-gp peuvent être augmentées en cas d'administration concomitante avec le trofinétide. Une étude clinique sur les interactions médicamenteuses menée chez des sujets en bonne santé évaluant l'effet du trofinétide sur la pharmacocinétique du lopéramide, un substrat du CYP3A4 et de la P-gp, a montré que l'administration concomitante entraînait une augmentation de la $C_{\max}$ du lopéramide d'un facteur 1,95 et de l'ASC d'un facteur 1,73.

Une surveillance étroite est recommandée lorsque le trofinétide est utilisé en association avec des substrats sensibles au CYP3A4 et/ou à la P-gp administrés par voie orale (p. ex., ciclosporine, digoxine), pour lesquels une légère variation de la concentration plasmatique du substrat peut entraîner des effets indésirables graves.

D'après les données *in vitro*, le potentiel du trofinétide à inhiber MATE1 et MATE2-K ne peut être exclu, ce qui pourrait augmenter la concentration plasmatique des substrats de MATE1 et MATE2-K (par ex., metformine).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Il convient d'encourager les femmes en âge de procréer à utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du trofinétide chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le trofinétide n'est pas recommandé pendant la grossesse ou chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si le trofinétide est excrété dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur l'excrétion du trofinétide dans le lait animal (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Fertilité

Il n'existe pas de données chez l'homme concernant l'effet du trofinétide sur la fertilité. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur le risque concernant la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le trofinétide n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquemment observés dans l'étude ACP-2566-003 (étude 1), une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, de 12 semaines, étaient la diarrhée (80,6 %) et les vomissements (26,9 %) (voir rubrique 4.4).

Dans l'étude 1 et les études d'extension en ouvert jusqu'à 144 semaines, 43,3 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquents entraînant l'arrêt du traitement comprenaient diarrhée (25,8 %), vomissements (6,7 %), convulsions (2,8 %), perte de poids (2,2 %) et perte d'appétit (2,2 %).

Tableau des effets indésirables

Le Tableau 3 ci-dessous présente les effets indésirables chez les patients traités par trofinétide identifiés dans l'étude 1, classés selon la classe de systèmes d'organes MedDRA et la catégorie de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tableau 3 Effets indésirables rapportés chez les patients atteints du syndrome de Rett

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Diminution de l'appétit
Affections psychiatriques		Irritabilité
Affections du système nerveux		Convulsion ^a
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Vomissements ^b	
Investigations	Perte de poids	

^a Comprend les crises partielles

Description de certains effets indésirables

Diarrhée

Une diarrhée est survenue chez 80,6 % des patients traités par trofinétide dans l'étude 1. Le délai moyen d'apparition de la diarrhée était de 7 jours, avec une durée moyenne de 51 jours. La sévérité de la diarrhée était légère dans 52 % des cas, modérée dans 45,3 % des cas et sévère dans 2,7 % des cas. Dans l'étude 1 et les études d'extension en ouvert, 53,3 % des patients ont présenté une diarrhée persistante ou une récurrence de la diarrhée après résolution malgré des interruptions de l'administration, des réductions de dose ou un traitement antidiarrhéique concomitant.

Vomissements

Des vomissements sont survenus chez 26,9 % des patients traités par trofinétide dans l'étude 1. Le délai moyen d'apparition des vomissements était de 20 jours, avec une durée moyenne de 26 jours. Les vomissements étaient d'intensité légère dans 72 % des cas, modérée dans 24 % des cas et sévère dans 4 % des cas. Dans l'étude 1 et les études d'extension en ouvert, 36,4 % des patients ont présenté une récurrence des vomissements après leur résolution.

Perte de poids

Dans l'étude 1, 12,9 % des patients traités par trofinétide ont présenté une perte de poids supérieure à 7 % par rapport à la valeur de référence, contre 4,7 % des patients ayant reçu le placebo.

Convulsion

Dans l'étude 1, des convulsions ont été rapportées chez 8,6 % des patients traités par trofinétide et 6,4 % des patients traités par placebo ont rapporté des crises convulsives ou crises convulsives partielles. La sévérité des crises était légère chez 37,5 % des patients traités par trofinétide et modérée chez 62,5 % des patients traités par trofinétide.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

Dans les études cliniques, le surdosage signalé le plus élevé était le double de la dose recommandée. Un patient de l'étude 1 pesant entre 35 kg et 50 kg a reçu le double de sa dose du soir et a rapporté des vomissements associés à ce surdosage.

Prise en charge du surdosage

En cas de surdosage ou de suspicion de surdosage, le patient doit être étroitement surveillé afin de déceler tout signe ou symptôme d'effet indésirable, et un traitement de soutien doit être proposé si nécessaire.

Aucun antidote spécifique n'est recommandé en cas de surdosage du trofinétide.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres médicaments du système nerveux, Code ATC : N07XX24

Mécanisme d'action

Le trofinétide est un analogue synthétique du tripeptide *N*-terminal du facteur de croissance analogue à l'insuline de type 1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1). Le mécanisme moléculaire précis de l'activité du trofinétide dans le traitement des symptômes neurocomportementaux du syndrome de Rett n'est pas connu.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité du trofinétide dans le traitement des symptômes neurocomportementaux du syndrome de Rett a été évaluée dans l'étude ACP-2566-003 (étude 1), une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo, d'une durée de 12 semaines, menée chez des patientes atteintes du syndrome de Rett âgées de 5 à 20 ans ($n = 187$). L'âge moyen global était de 10,9 ans (intervalle : 5 à 20 ans). Environ la moitié des sujets (58,2 %) étaient dans la tranche d'âge de 5 à < 12 ans, 24,5 % dans la tranche d'âge de 12 à < 17 ans et 17,4 % dans la tranche d'âge ≥ 17 ans. Le poids corporel moyen était de 29,7 kg (intervalle de 13 à 78 kg).

Les patientes ont été randomisées pour recevoir le trofinétide ($n = 93$) ou un placebo correspondant ($n = 94$) pendant 12 semaines. La posologie du trofinétide était déterminée en fonction du poids corporel afin d'obtenir une exposition similaire chez toutes les patientes (rubrique 4.2).

Les critères co-primaires d'efficacité étaient la variation, par rapport à l'inclusion, après 12 semaines de traitement, du score total au Rett Syndrome Behaviour Questionnaire (RSBQ) et du score Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I). Le RSBQ est une échelle d'évaluation en 45 items renseignée par l'aidant, qui évalue un ensemble de symptômes du syndrome de Rett (respiration, mouvements des mains ou stéréotypies, comportements répétitifs, comportements nocturnes, vocalisations, expressions faciales, regard et humeur). Chaque item est coté 0 (non vrai), 1 (quelque peu ou parfois vrai) ou 2 (très vrai ou souvent vrai), avec un score maximal possible de 90 points. Des scores plus faibles reflètent une moindre sévérité des signes et symptômes du syndrome de Rett. Les items du score total RSBQ sont regroupés en 8 sous-échelles pour l'humeur générale, les troubles respiratoires, les comportements des mains, les mouvements répétés du visage, le balancement du corps/visage inexpressif, les comportements nocturnes, la peur/anxiété, la marche/position debout, ainsi que sept items non regroupés. Mesuré par des cliniciens (en utilisant des points d'ancrage spécifiques au syndrome de Rett), le score CGI-I permet d'évaluer si l'état d'un patient s'est amélioré ou aggravé selon une échelle à 7 points (1 = très nette amélioration à 7 = très nette aggravation), une diminution du score indiquant une amélioration.

Le critère d'évaluation secondaire clé était la variation entre la référence et la semaine 12 du score composite social sur la liste de contrôle Communication and Symbolic Behaviour Scales Development Profile Infant-Toddler Checklist [Échelles de communication et de comportements symboliques – Profil développemental – Nourrisson/Jeune enfant] (CSBS-DP-IT Social). La liste de contrôle CSBS-DP-IT évalue la communication et les compétences prélinguistiques chez les jeunes enfants et chez les enfants plus âgés présentant un retard de développement. Le CSBS-DP-IT Social comporte 13 items avec un score possible compris entre 0 et 26. Le score composite social évalue un éventail de modalités de communication non verbale couramment utilisées par les patients atteints du syndrome de Rett, une augmentation du score indiquant une amélioration.

Le traitement par trofinétide a montré une amélioration statistiquement significative par rapport au placebo sur les critères d'évaluation co-principaux de l'efficacité, à savoir la variation par rapport à la référence du score total RSBQ et le score CGI-I à la semaine 12 (Tableau 4 et Figure 1). Une différence statistiquement significative par rapport au placebo a été observée au niveau du score composite CSBS-DP-IT-Social à la semaine 12.

Tableau 4 Résumé des résultats d'efficacité pour les patients ayant terminé l'étude 1

		Score initial moyen (ET)	Score moyen à la semaine 12 (ET)	Variation moyenne des MC entre la référence et la semaine 12 (ET)	Différence entre les traitements par trofinétide-placebo, moyenne des MC (IC à 95 %)
Questionnaire RSBQ	Trofinétide	43,7 (1,21)	39,9 (1,38)	-4,9 (0,94)	-3,1 (-5,7, -0,6)
	Placebo	44,5 (1,26)	42,8 (1,42)	-1,7 (0,90)	
CGI-I	Trofinétide	--	3,5 (0,08)	--	-0,3 (-0,5, -0,1)
	Placebo	--	3,8 (0,06)		
CSBS-DP-IT-Social	Trofinétide	8,7 (0,35)	8,9 (0,44)	-0,1 (0,26)	1,0
	Placebo	8,8 (0,34)	7,5 (0,33)	-1,1 (0,25)	

IC = intervalle de confiance ; moyenne des MC = moyenne des moindres carrés ; ET = erreur type

Sur 187 patients, 82 % (n = 154) ont été inclus dans une étude d'extension en ouvert (EEO) et ont reçu du trofinétide pendant une durée de 40 semaines au maximum. 54 % des patients (n = 84) ont terminé l'étude d'extension en ouvert.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le trofinétide chez des patients âgés de moins de 2 ans atteints du syndrome de Rett (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique). Des données limitées sont disponibles chez les patients âgés de 2 à 4 ans.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Linéarité/non-linéarité

Le trofinétide présente une cinétique linéaire sans effet dépendant du temps ou de la dose sur les paramètres pharmacocinétiques. L'exposition systémique au trofinétide s'est avérée proportionnelle à la dose dans la gamme de doses cliniques (jusqu'à 12 g par jour). Une accumulation minimale ou nulle a été observée après l'administration de doses multiples.

Tableau 5 Résumé des paramètres pharmacocinétiques du trofinétide à l'état d'équilibre, tels qu'estimés à partir de modèles PK de population dans la population globale atteinte du syndrome de Rett

Posologie recommandée ^a	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	ASC _τ (µg·h/mL)
5 g deux fois par jour (n = 3)	203,1	1,71	1 108,3
6 g deux fois par jour (n = 23)	161,1	1,97	966,5
8 g deux fois par jour (n = 41)	156,8	1,98	926,5
10 g deux fois par jour (n = 21)	146,3	2,17	933,3

Posologie recommandée^a	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	ASC_τ (µg·h/mL)
12 g deux fois par jour (n = 7)	143,9	2,03	853,0

^a La posologie recommandée est de deux fois par jour, matin et soir, selon le poids du patient.

Absorption

Le délai jusqu'à la concentration maximale du médicament (t_{max}) est d'environ 2 à 3 heures après l'administration. D'après l'étude du bilan de masse, au moins 84 % de la dose administrée a été absorbée après l'administration par voie orale de 12 g de trofinétide.

Distribution

Après administration par voie orale, le volume de distribution apparent du trofinétide chez les sujets adultes en bonne santé était d'environ 60 L. La liaison protéinique du trofinétide dans le plasma humain est inférieure à 6 %.

Biotransformation

Le trofinétide n'est pas métabolisé de manière significative par les enzymes CYP450 ou UGT. Le métabolisme hépatique n'est pas une voie significative d'élimination du trofinétide.

Élimination

L'élimination du trofinétide administré par voie orale chez des sujets humains était caractérisée par une phase d'élimination initiale rapide (demi-vie de la phase initiale de 1,5 heure), suivie d'une phase d'élimination relativement lente (demi-vie de la phase terminale de 30 heures). Plus de 80 % de la dose administrée a été retrouvée inchangée dans les urines, avec une excrétion mineure dans les fèces.

Populations particulières

Insuffisance rénale

D'après l'analyse PK de population des données d'essais cliniques, aucun impact significatif sur l'exposition au trofinétide n'a été mis en évidence chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (DFGe de 60 à 89 mL/min/1,73 m²) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. D'après une étude sur l'insuffisance rénale menée chez des sujets adultes, l'effet d'une insuffisance rénale modérée (DFGe de 30 à 59 mL/min/1,73 m²) augmente l'exposition (ASC_{0-inf}) du trofinétide d'environ 80 % par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale et ayant reçu la même dose (voir la rubrique 4.2). L'effet d'une insuffisance rénale sévère (DFGe de 15 à 29 mL/min/1,73 m²) sur l'exposition au trofinétide n'a pas été étudié.

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique chez les patients atteints d'insuffisance hépatique n'a pas été étudiée. Cependant, l'insuffisance hépatique ne devrait pas avoir d'impact sur l'exposition au trofinétide, car le métabolisme hépatique n'est pas une voie d'élimination significative du trofinétide (voir rubrique 4.2).

Effet de l'âge, du poids, du sexe et de l'origine ethnique

L'âge n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur l'exposition systémique au trofinétide à la dose recommandée de trofinétide. Les analyses pharmacocinétiques de population incluaient des sujets atteints du syndrome de Rett (âge : 2 à 4 ans [n = 13], > 4 à 12 ans [n = 46], > 12 à 17 ans [n = 98] et ≥ 18 ans [n = 41]).

L'exposition médiane (ASC₀₋₁₂ à l'état d'équilibre) se situait dans l'intervalle cible (800 à 1 200 µg·h/mL) dans tous les groupes de poids, excepté chez les patients pesant > 100 kg, où 71 % présentaient une exposition inférieure à l'intervalle cible.

Aucun effet cliniquement pertinent du sexe sur l'exposition systémique au trofinétide n'a été observé dans les analyses pharmacocinétiques de population, qui incluaient 196 sujets de sexe masculin et 259 sujets de sexe féminin.

Aucune différence cliniquement pertinente au niveau de l'exposition systémique au trofinétide n'a été observée entre les sujets hispaniques/latinos (n = 58) et non hispaniques/latinos (n = 397) dans les analyses pharmacocinétiques de population.

Études sur les interactions médicamenteuses

In vitro

Le trofinétide inhibe les enzymes UGT, UGT1A9, 2B7 et 2B15. Aucune inhibition cliniquement pertinente des UGT n'est attendue.

Aucune inhibition des enzymes CYP450, CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 2D6 n'est attendue aux concentrations systémiques thérapeutiques.

Le trofinétide est un inhibiteur faible de l'OATP1B1 et de l'OATP1B3. Aucune inhibition cliniquement pertinente des transporteurs OATP1B1 et OATP1B3 n'est attendue.

Aucune inhibition n'a été observée aux concentrations systémiques thérapeutiques sur les P-gp, BCRP, BSEP, OAT1, OAT3 et OCT2.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques sont issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, cancérogénèse ou de toxicité sur les fonctions de reproduction et de développement. Dans les données non cliniques, l'exposition plasmatique (ASC) à la dose la plus élevée testée était inférieure à celle observée chez l'homme à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH) de 12 g deux fois par jour (24 g/jour).

Cancérogénicité

Une étude de cancérogénicité chez des souris transgéniques avec administration orale de trofinétide pendant 26 semaines n'a révélé aucune augmentation de l'incidence tumorale par rapport au groupe placebo.

Une étude de cancérogénicité de 2 ans chez le rat par voie orale est en cours. Le potentiel cancérogène du trofinétide est actuellement inconnu.

Génotoxicité

Aucune étude de génotoxicité conforme aux BPL n'a été menée. Toutefois, compte tenu de la modification minimale de la proline méthylée, qui ne présente pas d'alerte structurale en faveur d'un potentiel génotoxique, et de l'absence d'effet cancérogène observé dans l'étude menée chez la souris transgénique, il peut être conclu que le trofinétide ne présente aucun potentiel génotoxique.

Fertilité

L'administration par voie orale de trofinétide à des rats mâles et femelles avant et pendant la période d'accouplement, et poursuivie chez les femelles jusqu'au jour 7 de gestation, n'a entraîné aucun effet indésirable sur la fertilité ou la fonction reproductrice. Les études sur la fertilité animale peuvent être insuffisantes pour évaluer de manière adéquate la fertilité et le risque pour la reproduction.

Développement embryo-fœtal et pré- et post-natal

L'administration orale de trofinétide à des lapines gravides, pendant la période d'organogenèse, et à des rates gravides tout au long de l'organogenèse, de la gestation et de l'allaitement, n'a entraîné aucun effet indésirable. Les études sur le développement animal peuvent être insuffisantes pour évaluer adéquatement le risque de développement.

Toxicité chez les animaux gravides et allaitants

Des études menées chez des rates allaitantes et gravides ont confirmé l'exposition maternelle au trofinétide après administration orale, cette exposition augmentant de manière au moins proportionnelle à la dose, sans potentiel d'accumulation. Chez les lapines gravides, l'exposition systémique après une administration orale a également augmenté de manière au moins proportionnelle à la dose ; cependant, une accumulation (environ 4 à 9 fois plus élevée) a été observée pendant la période gestationnelle ; les expositions chez les lapines étaient globalement beaucoup plus faibles que les expositions obtenues dans les études de toxicité en administration répétée chez les autres espèces. Cette accumulation semble spécifique aux lapines gravides. Les études menées chez l'animal peuvent être insuffisantes pour évaluer de manière adéquate le risque de toxicité pendant la grossesse et l'allaitement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Maltitol (E965)
Parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219)
Parahydroxybenzoate de propyle sodique
Sucralose (E955)
Rouge allura AC (E129)
Arôme fraise : arômes artificiels, propylène glycol (E1520)
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

La compatibilité du trofinétide avec la sonde gastrique (G) ou le port gastrique (G) des sondes gastro-jéjunales fabriquées dans d'autres matériaux que ceux mentionnés dans la rubrique 6.6 n'a pas été établie.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture

3 ans.

Après la première ouverture

Daybu doit être jeté après 30 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

Daybu doit être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
Le bouchon de sécurité enfant doit rester bien fermé.

Après la première ouverture

Daybu doit être conservé en position verticale.

Les excursions à température ambiante sont autorisées.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

Flacon multidoses en polyéthylène haute densité (PEHD) translucide contenant 450 mL de solution buvable, muni d’une fermeture de sécurité enfants en polypropylène blanc.

Chaque boîte contient 1 flacon de 450 mL de solution buvable de Daybu et 2 gobelets doseurs (30 mL et 110 mL).

Le gobelet doseur de 30 mL est gradué de 5 mL à 30 mL par incréments de 2,5 mL.

Le gobelet doseur de 110 mL est gradué de 10 mL à 110 mL par incréments de 10 mL.

6.6 Précautions particulières d’élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Les gobelets doseurs fournis avec Daybu doivent être jetés après 30 jours.

Administration par sonde gastrique

- Une fois la dose prescrite mesurée à l’aide du gobelet doseur fourni, prélevez toute la solution buvable de Daybu dans le gobelet doseur à l’aide d’une seringue compatible avec la sonde gastrique (G) ou le port gastrique (G) des sondes gastrojéjunales (GJ).
- Administrer la solution orale dans la sonde gastrique (G) (12 à 24 Fr) ou le port gastrique (G) des sondes GJ en silicone et en polyuréthane de qualité médicale, conformément aux instructions du fabricant. Ne pas administrer par sonde nasogastrique (NG).
- Rincer la sonde gastrique (G) ou le port gastrique (G) des sondes GJ avec 25 mL d’eau après l’administration de Daybu.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Acadia Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2045/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l’Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

PharmaKorell GmbH
Georges-Koehler-Strasse 2
Loerrach 79539
Allemagne

PharmaKorell GmbH
Schleißheimer Str.373
80935 Munich
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EXTÉRIEURE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Daybu 200 mg/mL solution buvable
trofinétide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque mL de solution buvable contient 200 mg de trofinétide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du maltitol (E965), du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), du parahydroxybenzoate de propyle sodique, du rouge allura AC (E129) et du propylène glycol (E1520).
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buvable
1 flacon de 450 mL de solution buvable.
2 gobelets doseurs (30 mL et 110 mL).

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Par voie orale ou par sonde gastrique (G) uniquement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP
Après la première ouverture, conserver le flacon en position verticale et le jeter après 30 jours.
Date de première ouverture :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
Gardez le bouchon de sécurité enfant bien fermé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Acadia Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2045/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Daybu 200 mg/mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Daybu 200 mg/mL solution buvable
trofinétide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque mL de solution buvable contient 200 mg de trofinétide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du maltitol (E965), du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), du parahydroxybenzoate de propyle sodique, du rouge allura AC (E129) et du propylène glycol (E1520).
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution buvable
450 mL de solution buvable

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Par voie orale ou par sonde gastrique (G) uniquement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP
Après la première ouverture, conserver le flacon en position verticale et le jeter après 30 jours.
Date de première ouverture :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.
Gardez le bouchon de sécurité enfant bien fermé.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Acadia Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/26/2045/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Daybu 200 mg/mL

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Daybu 200 mg/mL solution buvable trofinétide

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit, à vous ou à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres ou à ceux de votre enfant.
- Si vous ou votre enfant ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Daybu et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Daybu
3. Comment prendre Daybu
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Daybu
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Daybu et dans quels cas est-il utilisé

Daybu contient la substance active « trofinétide ». Il est utilisé dans le traitement des symptômes neurocomportementaux du syndrome de Rett chez les adultes et les enfants âgés de 5 ans et plus.

Le syndrome de Rett est une maladie rare affectant le développement cérébral, causée par des mutations génétiques, entraînant un handicap mental et physique sévère. On ne sait pas clairement comment la substance active de Daybu, le trofinétide, agit chez les personnes atteintes du syndrome de Rett. Elle peut aider à améliorer les symptômes neurocomportementaux du syndrome de Rett, notamment la respiration, les mouvements anormaux des mains, les comportements répétitifs, les troubles du sommeil, les vocalisations telles que les cris, les rires, les pleurs, les gémissements ou les sons répétitifs, les expressions faciales, le regard, l'humeur et la communication.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Daybu

Ne prenez jamais Daybu

- si vous ou votre enfant êtes allergique au trofinétide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Daybu.

Si vous ou votre enfant prenez des laxatifs, arrêtez-les avant de commencer le traitement par Daybu.

Adressez-vous à votre médecin pendant que vous prenez ce médicament dans les cas suivants :

- **vous ou votre enfant souffrez de diarrhée.** La diarrhée est très fréquente chez les personnes prenant Daybu (voir rubrique 4) et le traitement précoce de la diarrhée est important. La diarrhée peut parfois être sévère et causer une déshydratation (une affection qui se produit lorsque le corps perd une quantité d'eau excessive). Votre médecin peut vous recommander de boire plus de liquides ou de prendre des médicaments antidiarrhéiques si nécessaire. Si vous ou votre enfant présentez une diarrhée sévère ou une déshydratation, votre médecin peut diminuer la dose de Daybu ou arrêter votre traitement, temporairement ou définitivement.
- **vous ou votre enfant présentez des vomissements sévères ou vomissez souvent.** Les vomissements sont un effet secondaire très fréquent chez les personnes prenant Daybu (voir rubrique 4). Le traitement précoce des vomissements est important. Parfois, des vomissements peuvent pénétrer dans vos poumons (inhalation), ce qui pourrait provoquer une infection (pneumonie d'inhalation). Si vous ou votre enfant présentez des vomissements sévères ou si des vomissements surviennent malgré la prise de médicaments pour les traiter, votre médecin pourrait diminuer la dose de Daybu ou arrêter votre traitement, temporairement ou définitivement.
- **vous ou votre enfant perdez du poids.** Votre médecin pourra vous demander de surveiller votre poids ou celui de votre enfant. Si vous ou votre enfant avez perdu trop de poids, votre médecin peut diminuer votre dose ou arrêter votre traitement, temporairement ou définitivement.

Enfants

Ne donnez pas ce médicament aux enfants de moins de 5 ans car son utilisation n'est pas recommandée dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Daybu

Avant de commencer le traitement, informez votre médecin ou pharmacien si vous ou votre enfant prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous ou votre enfant êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous ou votre enfant pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Si vous ou votre enfant êtes une femme susceptible de débiter une grossesse, utilisez une méthode de contraception fiable pendant que vous prenez ce médicament.

Si vous ou votre enfant débutez une grossesse pendant la prise de Daybu, consultez immédiatement votre médecin. Vous ou votre enfant ne devez pas prendre ce médicament pendant la grossesse, ou si vous ou votre enfant êtes susceptible de débiter une grossesse et n'utilisez pas de contraception efficace.

On ne sait pas si ce médicament passe dans le lait maternel. Il peut y avoir un risque pour votre bébé si vous ou votre enfant allaitez pendant que vous prenez ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Daybu ne devrait pas affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Daybu contient du maltitol

Si votre médecin vous a dit que vous ou votre enfant aviez une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

Daybu contient du propylène glycol

Ce médicament contient 4,9 mg de propylène glycol par mL, ce qui équivaut à 27,2 mg/kg/jour.

Daybu contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodique et du parahydroxybenzoate de propyle sodique

Peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Daybu contient du Rouge allura AC

Peut provoquer des réactions allergiques.

Daybu contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il ne contient pratiquement pas de sodium.

3. Comment prendre Daybu

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Prise de Daybu :

La dose recommandée de Daybu dépend de votre poids corporel.

Poids du patient	Dosage de Daybu (mL)
9 kg à moins de 12 kg	25 mL deux fois par jour
12 kg à moins de 20 kg	30 mL deux fois par jour
20 kg à moins de 35 kg	40 mL deux fois par jour
35 kg à moins de 50 kg	50 mL deux fois par jour
50 kg ou plus	60 mL deux fois par jour

Prenez la dose prescrite par votre médecin deux fois par jour, matin et soir, avec ou sans nourriture.

Prenez ce médicament par voie orale ou administrez-le par une sonde gastrique (G). Si vous ou votre enfant avez une sonde gastrojéjunale (GJ), utilisez le port gastrique (G) pour administrer ce médicament. Voir les instructions ci-dessous.

Après avoir commencé Daybu, si vous ou votre enfant présentez certains effets secondaires (voir rubrique 2), votre médecin pourra diminuer votre dose ou arrêter votre traitement temporairement ou définitivement si nécessaire.

Personnes atteintes d'une maladie rénale

Si vous ou votre enfant avez une maladie rénale, veuillez en parler à votre médecin. Votre dose de Daybu devra peut-être être adaptée.

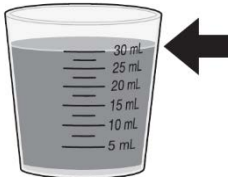
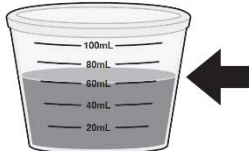
Instructions posologiques

Mesurez la dose prescrite à l'aide du gobelet doseur de 30 mL ou de 110 mL fourni. N'utilisez pas de gobelet doseur domestique.

Veillez lire les instructions ci-dessous pour plus d'informations relatives à la façon de préparer et d'administrer la dose correctement. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien si vous ne savez pas comment utiliser le gobelet doseur.

Après avoir pris la dose prescrite, rincez le gobelet doseur à l'eau froide courante et séchez-le à l'air libre. Conserver le gobelet doseur nettoyé avec le flacon jusqu'à la prochaine utilisation. Les gobelets doseurs doivent être jetés avec le médicament 30 jours après l'ouverture du flacon.

COMMENT PRÉPARER VOTRE DOSE DE DAYBU SOLUTION BUVABLE

Avant d'administrer Daybu		
Étape 1	Retirez le bouchon de sécurité enfant en appuyant sur le bouchon et en le tournant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.	
Préparation d'une dose de Daybu		
Étape 2	Si votre dose prescrite est de 30 mL maximum : Utilisez le gobelet doseur de 30 mL pour mesurer le volume correct (mL) de la solution buvable	<u>Pour une dose de 30 mL</u> 
	Si votre dose prescrite est supérieure à 30 mL : Utilisez le gobelet doseur de 110 mL pour mesurer le volume correct (mL) de la solution buvable	<u>Pour une dose de 60 mL</u> 
Administration de Daybu		
Étape 3	Veillez à boire ou à ce que votre enfant boive toute la solution contenue dans le gobelet doseur. Vous ou votre enfant devez vous asseoir bien droit lorsque vous ou votre enfant prenez le médicament.	
Étape 4	Fermez le flacon avec le bouchon de sécurité enfant après chaque utilisation.	
Étape 5	Rincez le gobelet doseur à l'eau froide courante et séchez-le à l'air libre avant la prochaine utilisation.	
Élimination de Daybu		
Étape 6	Jetez toute solution de Daybu non utilisée et les gobelets doseurs 30 jours après la première ouverture du flacon.	

Administration par sonde gastrique (G) et port gastrique (G) des sondes gastrojéjunales (GJ)

Daybu peut être administré via une sonde gastrique (G) ou le port gastrique (G) des sondes GJ. Utilisez le gobelet doseur fourni avec ce médicament pour mesurer la dose prescrite. Voir les instructions ci-dessus. Utilisez la seringue incluse dans le kit de sonde G et de sonde GJ pour administrer la dose, en suivant les instructions du fabricant. La sonde doit être rincée avec 25 mL d'eau après l'administration du médicament.

Si vous avez pris plus de Daybu que vous n'auriez dû

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien si vous ou votre enfant avez pris plus de Daybu que ce que votre médecin a prescrit ou si vous ou votre enfant avez pris la dose avant qu'elle ne soit prévue. Prendre plus de Daybu que prescrit peut provoquer des vomissements.

Si vous vomissez pendant que vous prenez une dose de Daybu

Ne prenez pas une autre dose pour compenser cette dose. Attendez et prenez la dose suivante à l'horaire habituel. Appelez votre médecin si vos vomissements ne cessent pas.

Si vous oubliez de prendre Daybu

Si vous ou votre enfant avez oublié une dose de Daybu, sautez cette dose et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas 2 doses pour compenser la dose oubliée.

Si vous arrêtez de prendre Daybu

N'arrêtez pas de prendre Daybu sans en parler d'abord à votre médecin ou à votre pharmacien. Il est important de prendre ce médicament chaque jour, tant que votre médecin vous le prescrit ou le prescrit à votre enfant.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)

- Diarrhée
- Vomissements
- Perte de poids

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Convulsion
- Irritabilité
- Diminution de l'appétit

Signalement des effets secondaires

Si vous ou votre enfant ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Daybu

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Après la première ouverture du flacon, conservez le flacon en position verticale et jetez tout médicament non utilisé après 30 jours. Les excursions à température ambiante sont autorisées.

Gardez le bouchon de sécurité enfant bien fermé.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que l'emballage est endommagé ou s'il présente des signes d'altération.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Daybu

La substance active est le trofinétide. Chaque mL de solution buvable contient 200 mg de trofinétide.

Les autres composants sont le maltitol (E965), le parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), le parahydroxybenzoate de propyle sodique, le Rouge allura AC (E129), le sucralose (E955), l'arôme fraise [arômes artificiels, le propylène glycol (E1520)], l'eau purifiée.

Comment se présente Daybu et contenu de l'emballage extérieur

Daybu est une solution buvable rose à rouge.

La boîte contient 1 flacon de 450 mL de solution buvable de Daybu et 2 gobelets doseurs (30 mL et 110 mL). Le gobelet doseur de 30 mL est gradué de 5 mL à 30 mL par incréments de 2,5 mL. Le gobelet doseur de 110 mL est gradué de 10 mL à 110 mL par incréments de 10 mL.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Acadia Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Strawinskylaan 3051

1077 ZX Amsterdam

Pays-Bas

Fabricants

PharmaKorell GmbH

Georges-Koehler-Strasse 2

Loerrach 79539

Allemagne

PharmaKorell GmbH

Schleißheimer Str.373

80935 Munich

Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées relatives à ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.