

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Daybu 200 mg/ml belsőleges oldat

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

200 mg trofinetidet tartalmaz milliliterenként.

Ismert hatású segédanyagok

30 mg maltitolt, 1,12 mg nátrium-metil-parahidroxibenzoátot, 0,25 mg nátrium-propil-parahidroxibenzoátot, 4,9 mg propilénlikolt és 0,02 mg Allura Red AC-t tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges oldat.

Rózsaszínű vagy piros, belsőleges oldat, pH értéke 4.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Daybu Rett-szindróma neurobehaviorális tünetei kezelésére javallott felnőttek és legalább 5 éves gyermekek és serdülők számára.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A trofinetidet naponta kétszer, reggel és este kell bevenni, a beteg testtömegének megfelelő dózisban, az 1. táblázat szerint.

1. táblázat A trofinetid ajánlott adagolása legalább 5 éves betegeknél

A beteg testtömege	Trofinetid adagolása	Trofinetid térfogata
9 kg-tól kevesebb mint 12 kg-ig	naponta kétszer 5 g	naponta kétszer 25 ml
12 kg-tól kevesebb mint 20 kg-ig	naponta kétszer 6 g	naponta kétszer 30 ml
20 kg-tól kevesebb mint 35 kg-ig	naponta kétszer 8 g	naponta kétszer 40 ml
35 kg-tól kevesebb mint 50 kg-ig	naponta kétszer 10 g	naponta kétszer 50 ml
50 kg vagy több	naponta kétszer 12 g	naponta kétszer 60 ml

A kezelés további hasznosságát rendszeresen újra kell értékelni.

Dózismódosítás bizonyos mellékhatások miatt

A dóziscsökkentésnek a trofinetid hatásosságára gyakorolt hatása bizonytalan. A mellékhatások kezelése érdekében végzett dóziscsökkentést követően a klinikai megítélés alapján mérlegelni kell az ajánlott dózis visszaállítását.

Hasmenés

A betegeknek azt kell tanácsolni, hogy a trofinetid-kezelés megkezdése előtt hagyják abba a hashajtók szedését. Súlyos hasmenés vagy kiszáradás gyanúja esetén fontolóra kell venni a trofinetid-kezelés felfüggesztését, a dózis csökkentését vagy a kezelés abbahagyását (lásd 4.4 pont).

Hányás

Ha trofinetid beadása után hányás lép fel, akkor nem szabad pótlólag egy másik dózist bevenni. Ehelyett a következő, előírt dózist kell bevenni. Fontolóra kell venni a trofinetid-kezelés felfüggesztését, dózisének csökkentését vagy a kezelés abbahagyását, ha a hányás súlyos vagy az orvosi kezelés ellenére jelentkezik (lásd 4.4 pont).

Testtömegcsökkenés

Jelentős fogyás esetén mérlegelni kell a trofinetid-kezelés felfüggesztését, dózisének csökkentését vagy a kezelés végleges abbahagyását (lásd 4.4 pont).

Kihagyott dózis

Ha kihagyják a trofinetid egy dózisát, azt a lehető leghamarabb pótolni kell. Ha azonban eljött a következő dózis ideje, a kihagyott dózist nem szabad bevenni. Ehelyett a következő előírt dózist kell bevenni. Nem szabad kétszeres dózist bevenni a kimaradt dózis pótlására.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A trofinetid klinikai vizsgálataiba nem választottak be 65 éves vagy annál idősebb betegeket annak meghatározására, hogy eltérően reagálnak-e mint a fiatalabb betegek. Ismert, hogy ez a gyógyszer főként a vesén keresztül választódik ki. Mivel az idős betegeknél nagyobb valószínűséggel fordul elő vesekárosodás, hasznos lehet a vesefunkció ellenőrzése.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél (becsült glomeruláris filtrációs ráta [eGFR] 60–89 ml/perc/1,73 m²) nincs szükség dózismódosításra. Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (eGFR 30–59 ml/perc/1,73 m²) a trofinetid ajánlott adagolását a 2. táblázat ismerteti:

2. táblázat A trofinetid ajánlott adagolása közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél

A beteg testtömege	Trofinetid adagolása	Trofinetid térfogata
9 kg-tól kevesebb mint 12 kg-ig	naponta kétszer 2,5 g	naponta kétszer 12,5 ml
12 kg-tól kevesebb mint 20 kg-ig	naponta kétszer 3 g	naponta kétszer 15 ml
20 kg-tól kevesebb mint 35 kg-ig	naponta kétszer 4 g	naponta kétszer 20 ml
35 kg-tól kevesebb mint 50 kg-ig	naponta kétszer 5 g	naponta kétszer 25 ml
50 kg vagy több	naponta kétszer 6 g	naponta kétszer 30 ml

A trofinetid alkalmazása súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (eGFR 15–29 ml/perc/1,73 m²) nem ajánlott (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A biztonságosságot és hatásosságot 5 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták (lásd 5.1 pont).

Felnőttek

A 20 évesnél idősebb betegeknél a trofinetid-kezelés megkezdésének hatásossága és biztonságossága még nem került megállapításra. Azoknál a betegeknél, akiknél egyértelműen kimutatták a kezelés előnyét, a kezelés folytatható a 20 évesnél idősebb életkorban is.

Az alkalmazás módja

A Daybu szájon át vagy gyomorszondán keresztül alkalmazható. Étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

A gyógyszerhez mellékelt adagoló pohár (30 ml vagy 110 ml) segítségével kell kimérni a Daybu előírt dózisának megfelelő mennyiségű (ml) belsőleges oldatot.

Az adagoló pohár teljes tartalmát szájon át kell beadni. Az adagoló poharat az alkalmazás után hideg, folyó víz alatt le kell öblíteni, majd levegőn hagyni kell megszáradni. A megtisztított adagoló poharat a tartállyal együtt tárolja a következő alkalmazásig.

A Daybu belsőleges oldat beadása gyomorszondán keresztül

A Daybu gyomorszondán keresztül is beadható; gastrojejunális táplálósonda esetén a dózisokat a G-porton keresztül kell beadni (lásd 6.6 pont).

Nasogastricus szondán keresztül nem szabad alkalmazni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hasmenés

A betegeknél azt kell tanácsolni, hogy a trofinetid-kezelés megkezdése előtt hagyják abba a hashajtók szedését. Azoknál a betegeknél, akiknél a trofinetid-kezelés során hasmenés jelentkezik, hasmenés elleni kezelést kell adni, továbbá monitorozni kell a hidratáltsági állapotukat, és szükség esetén növelni kell a *per os* folyadékbevitelt. Súlyos hasmenés vagy kiszáradás gyanúja esetén fontolóra kell venni a trofinetid-kezelés felfüggesztését, a dózis csökkentését vagy a kezelés abbahagyását (lásd 4.2 pont).

Hányás

Rett-szindrómában szenvedő betegek esetében fennáll az aspiráció és az aspirációs tüdőgyulladás kockázata. A trofinetiddal kezelt betegeknél hányást követően aspirációról és aspirációs tüdőgyulladásról számoltak be. Súlyos hányás előfordulása esetén, illetve ha a hányás az orvosi kezelés ellenére is fennáll, meg kell fontolni a trofinetid-kezelés felfüggesztését, a dózis csökkentését vagy a kezelés leállítását (lásd 4.2 pont).

Testtömegcsökkenés

A beteg testtömegét monitorozni kell. Jelentős fogyás esetén mérlegelni kell a trofinetid-kezelés felfüggesztését, a dózis csökkentését vagy a kezelés leállítását (lásd 4.2 pont).

Interakciók érzékeny, CYP3A4 és/vagy P-gp szubsztrátokkal

A trofinetid szájon át alkalmazott, érzékeny, CYP3A4- és/vagy P-gp-szubsztrátokkal (pl. ciklosporin, digoxin) történő együttes alkalmazása esetén szoros monitorozás javasolt, mivel a szubsztrát plazmakoncentrációjának kismértékű változása is súlyos mellékhatásokhoz vezethet (lásd 4.5 pont).

Ismert hatású segédanyagok

Ez a gyógyszer 30 mg maltitot tartalmaz milliliterenként. Ritkán előforduló, örökletes fruktózintoleranciában szenvedő betegek a készítményt nem szedhetik.

Ez a gyógyszer 4,9 mg propilén-glikolt tartalmaz milliliterenként.

Ez a gyógyszer 1,12 mg nátrium-metil-parahidroxibenzoátot és 0,25 mg nátrium-propil-parahidroxibenzoátot tartalmaz milliliterenként. Ezek a segédanyagok allergiás reakciókat okozhatnak (amelyek esetleg csak később jelentkeznek).

Ez a gyógyszer Allura Red AC-t tartalmaz. Ez a segédanyag allergiás reakciókat okozhat.

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A trofinetid hatása más gyógyszerek farmakokinetikájára

A trofinetid a CYP3A4 és a P-gp gyenge inhibitora; ezért a CYP3A4- és/vagy a P-gp-szubsztrátok plazmakoncentrációja emelkedhet, ha trofinetiddel együtt alkalmazzák. Egy egészséges önkéntesek körében végzett klinikai gyógyszerinterakciós vizsgálatban, amely a trofinetidnek a loperamid (CYP3A4- és a P-gp-szubsztrát) farmakokinetikájára gyakorolt hatását értékelte, az egyidejű alkalmazás a loperamid C_{max} értékének 1,95-szörösére, az AUC értékének pedig 1,73-szorosára történő emelkedését váltotta ki.

A trofinetid szájon át alkalmazott érzékeny, CYP3A4- és/vagy P-gp-szubsztrátokkal (pl. ciklosporin, digoxin) történő együttes alkalmazása esetén szoros monitorozás javasolt, mivel a szubsztrát plazmakoncentrációjának kismértékű változása is súlyos mellékhatásokhoz vezethet.

In vitro adatok alapján nem zárható ki a trofinetid MATE1 és MATE2-K gátlásának lehetősége, ami növelheti a MATE1- és MATE2-K-szubsztrátok (pl. metformin) plazmakoncentrációját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

A fogamzóképes nőknek javasolni kell, hogy a kezelés alatt hatékony fogamzásgátlást alkalmazzanak.

Terhesség

A trofinetid terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatokból nem áll rendelkezésre elegendő adat a reprodukciós toxicitás megítéléséhez (lásd 5.3 pont). A trofinetid alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a trofinetid kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A trofinetid állatok tejébe történő kiválasztódásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre elegendő mennyiségű információ (lásd 5.3 pont). Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni.

Termékenység

A trofinetid termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre humán adatok. Az állatokkal végzett vizsgálatokból nem áll rendelkezésre elegendő adat a termékenységi kockázat megítéléséhez (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A trofinetid nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ACP-2566-003-as (1. vizsgálat), 12 hetes, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban a leggyakrabban megfigyelt mellékhatások a hasmenés (80,6%) és a hányás (26,9%) voltak (lásd 4.4 pont).

Az 1. vizsgálatban és a legfeljebb 144 hétig tartó, nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatokban a betegek 43,3%-a mellékhatások miatt hagyta abba a kezelést. A kezelés abbahagyásához vezető leggyakoribb mellékhatások a hasmenés (25,8%), hányás (6,7%), görcsrohamok (2,8%), testtömegcsökkenés (2,2%) és étvágycsökkenés (2,2%) voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi 3. táblázat az 1. vizsgálatban a trofinetiddel kezelt betegeknél azonosított mellékhatásokat mutatja be a MedDRA szervrendszeri kategóriák és a gyakorisági kategóriák szerint. A gyakorisági kategóriákat az alábbiak szerint határozták meg: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$).

3. táblázat Rett-szindrómás betegeknél jelentett mellékhatások

MedDRA – szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Csökkent étvágy
Pszichiátriai kórképek		Ingerlékenység
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Görcsroham ^a
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés Hányás ^b	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Testtömegcsökkenés	

^aBeleértve a parciális rohamot is

^bBeleértve az öklendezést is

Kiválasztott mellékhatások leírása

Hasmenés

Az 1. vizsgálatban a trofinetiddel kezelt betegek 80,6%-ánál fordult elő hasmenés. A hasmenés átlagos kialakulási ideje 7 nap volt, átlagos időtartama pedig 51 nap. A hasmenés súlyossága az esetek 52%-ában enyhe, 45,3%-ában közepes, 2,7%-ában pedig súlyos volt. Az 1. vizsgálatban és a nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatokban a betegek 53,3%-ánál a kezelés felfüggesztése, a dózis csökkentése vagy az egyidejűleg alkalmazott hasmenéscsillapító kezelés ellenére is fennálló hasmenést vagy a rendeződést követően kiújuló hasmenést észleltek.

Hányás

Az 1. vizsgálatban a trofinetiddel kezelt betegek 26,9%-ánál fordult elő hányás. A hányás átlagos kialakulási ideje 20 nap volt, átlagos időtartama pedig 26 nap. A hányás súlyossága az esetek 72%-ában enyhe, 24%-ában közepes, 4%-ában súlyos volt. Az 1. vizsgálatban és a nyílt elrendezésű, kiterjesztett vizsgálatokban a betegek 36,4%-ánál a rendeződést követően a hányás kiújult.

Testtömegcsökkenés

Az 1. vizsgálatban a trofinetiddel kezelt betegek 12,9%-a tapasztalt több mint 7%-os testtömegcsökkenést a kiinduláshoz képest, szemben a placebót kapó betegek 4,7%-ával.

Görcsroham

Az 1. vizsgálatban a trofinetiddel kezelt betegek 8,6%-ánál számoltak be görcsrohamról, a placebóval kezelt betegek 6,4%-ánál számoltak be görcsrohamról vagy parciális rohamról. A görcsrohamok súlyossága a trofinetiddel kezelt betegek 37,5%-ánál enyhe, 62,5%-ánál pedig közepes volt.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Jelek és tünetek

A klinikai vizsgálatokban a legnagyobb jelentett túlادagolás az ajánlott dózis kétszerese volt. Az 1. vizsgálatban egy 35–50 kg testtömeg-tartományba tartozó beteg a javasolt esti dózisának kétszeresét kapta, és a túlادagolással összefüggésben hányásról számoltak be.

Túlادagolás kezelése

Túlادagolás előfordulása vagy annak gyanúja esetén a beteget a mellékhatások jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében szorosan monitorozni kell, és szükség esetén támogató kezelést kell biztosítani.

Trofinetid túlادagolása esetén nincs specifikus antidotum.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb idegrendszeri gyógyszerek, ATC kód: N07XX24

Hatásmechanizmus

A trofinetid az inzulinszerű növekedési faktor 1 *N*-terminális tripeptidjének szintetikus analógja. A trofinetid hatásának pontos molekuláris mechanizmusa a Rett-szindróma neurobehaviorális tüneteinek kezelésére nem ismert.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A trofinetid a Rett-szindróma neurobehaviorális tüneteinek kezelésében mutatott hatásosságát az ACP-2566-003-as (1. vizsgálat) 12 hetes, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban értékelték 5–20 éves Rett-szindrómában szenvedő lányoknál (N=187). A teljes csoportban az átlagéletkor 10,9 év volt (tartomány: 5 és 20 év között). A vizsgálati alanyok mintegy fele (58,2%) az 5–<12 éves, 24,5%-a a 12–<17 éves, és 17,4%-a a ≥ 17 éves korcsoportba tartozott. Az átlagos testtömeg 29,7 kg volt (tartomány: 13–78 kg).

A betegeket trofinetid (N=93) vagy annak megfelelő placebo (N=94) 12 hétig történő alkalmazására randomizálták. A trofinetid adagolását a betegek testtömege alapján határozták meg annak érdekében, hogy valamennyi betegnél hasonló expozíciót érjenek el (lásd 4.2 pont).

Az összetett elsődleges hatásossági mutatók a Rett-szindróma viselkedési kérdőív (*Rett Syndrome Behaviour Questionnaire*, RSBQ) és a Klinikai összbenyomás – általános javulását jelző (*Clinical Global Impression-Improvement*, CGI-I) összpontszámában a 12 hetes kezelés után a kiinduláshoz képest bekövetkező változás voltak. Az RSBQ egy 45 tételes értékelő skála, amelyet a gondozó tölt ki, és amely a Rett-szindróma számos tünetét méri fel (légzés, kézmozgások vagy ezek mintázatai, ismétlődő viselkedés, éjszakai viselkedés, vokalizáció, arc kifejezések, tekintet és hangulat). Minden tétel pontozása 0 (nem igaz), 1 (részben vagy időnként igaz) vagy 2 (nagyon igaz vagy gyakran igaz) lehet, a maximálisan elérhető pontszám 90. Az alacsonyabb pontszámok a Rett-szindróma jeleinek és tüneteinek kisebb súlyosságát tükrözik. Az RSBQ összpontszámának tételei 8 alskálába vannak csoportosítva (általános hangulat, légzési problémák, kézmozdulatok, ismétlődő arcmozgások, törzsringatás/kifejeztelen arc, éjszakai viselkedések, félelem/szorongás, járás/állás), valamint hét, alskálába nem sorolt tételből állnak. A CGI-I-t az egészségügyi szakemberek klinikusok értékelik (Rett-szindrómára specifikus horgonypontok alkalmazásával) annak megítélésére, hogy a beteg állapota javult vagy rosszabbodott egy 7 pontos skálán (1=nagyon sokat javult, 7=nagyon sokat rosszabbodott), ahol a pontszám csökkenése javulást jelez.

A fő másodlagos végpont a kiindulási értékhez képest bekövetkezett változás volt a 12. héten a Kommunikációs és Szimbolikus Viselkedési Skála Fejlődési Profil Csecsemő-Gyermek ellenőrzőlista – Szociális összetett pontszámában (Communication and Symbolic Behaviour Scales Development Profile Infant–Toddler Checklist – Social Composite Score, CSBS-DP-IT Social). A CSBS-DP-IT ellenőrzőlista a kommunikációs és a beszéd előtti készségeket méri kisgyermeknél, valamint fejlődési elmaradás esetén idősebb gyermekeknél. A CSBS-DP-IT Social 13 tételből áll, amelyek lehetséges pontszáma 0 és 26 között van. A Szociális összetett pontszám a Rett-szindrómás betegek által gyakran alkalmazott, nonverbális kommunikációs modalitások széles körét értékeli, és a pontszám emelkedése javulást jelez.

A trofinetid-kezelés statisztikailag szignifikáns javulást mutatott a placebohoz képest az összesített elsődleges hatásossági végpontok esetében, a kiindulási értékhez viszonyított RSBQ összpontszám-változásban és a CGI-I pontszámában a 12. héten (lásd 4. táblázat és 1. ábra). A placebohoz képest statisztikailag szignifikáns különbséget figyeltek meg a CSBS-DP-IT-Szociális összetett pontszámában a 12. héten.

4. táblázat Az 1. vizsgálatot teljesítő betegek hatásossági eredményeinek összefoglalása

		Átlagos kiindulási pontszám (SE)	Átlagos 12. heti pontszám (SE)	Legkisebb négyzetek (LS) átlagának változása a kiindulástól a 12. hétig (SE)	Trofinetid-placebo kezelési különbség, LS átlag (95%-os CI)
RSBQ	Trofinetid	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	Trofinetid	--	3,5 (0,08)	--	-0,3 (-0,5, -0,1)
	Placebo	--	3,8 (0,06)		
CSBS-DP-IT- Szociális	Trofinetid	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)	

CI=konfidencia intervallum; LS átlag=legkisebb négyzetek átlaga; SE=standard hiba

187 beteg közül 82%-ot (n=154) választottak be egy nyílt elrendezésű, kiterjesztett (*open-label extension*, OLE) vizsgálatba, akik legfeljebb 40 hétig kapták a trofinetidet. A betegek 54%-a (n=84) teljesítette az OLE vizsgálatot.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a 2 évesnél fiatalabb, Rett-szindrómás betegeknel eltekint a trofinetid vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk). A 2–4 éves betegek esetében csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Linearitás/nem-linearitás

A trofinetid lineáris kinetikát mutat, és a farmakokinetikai paramétereket nem befolyásolja sem időfüggő, sem dózisfüggő hatás. A trofinetid szisztémás expozíciója a dózissal arányos volt a klinikai dózistartományon belül (legfeljebb 12 g naponta). A többszöri adagolást követően minimális akkumulációt figyeltek meg, vagy egyáltalán nem észleltek akkumulációt.

5. táblázat A trofinetid dinamikus egyensúlyi állapotú farmakokinetikai paramétereinek összefoglalása a teljes Rett-szindrómás populáció populációs PK modelljei alapján becsültek szerint

Ajánlott adagolás ^a	C _{max} (µg/ml)	t _{max} (óra)	AUC _τ (µg×óra/ml)
naponta kétszer 5 g (N=3)	203,1	1,71	1108,3
naponta kétszer 6 g (N=23)	161,1	1,97	966,5
naponta kétszer 8 g (N=41)	156,8	1,98	926,5
naponta kétszer 10 g (N=21)	146,3	2,17	933,3
naponta kétszer 12 g (N=7)	143,9	2,03	853,0

^aJavasolt adagolás: naponta kétszer, reggel és este, a beteg testtömegének megfelelően.

Felszívódás

A maximális gyógyszerkoncentráció eléréséig ($t_{\max}$) eltelt idő körülbelül 2–3 óra a beadás után. A tömeg egyensúly-vizsgálat alapján 12 g trofinetid szájon át történő alkalmazását követően a beadott dózis legalább 84%-a felszívódott.

Eloszlás

Szájon át történő alkalmazást követően a trofinetid látszólagos megoszlási térfogata körülbelül 60 l volt. A trofinetid fehérjekötődése humán plazmában 6% alatti.

Biotranszformáció

A trofinetid nem metabolizálódik számottevő mértékben a CYP450- vagy UGT-enzimek által. A hepatikus metabolizmus nem jelentős eliminációs útvonala a trofinetidnek.

Elimináció

A szájon át alkalmazott trofinetid eliminációját humán vizsgálati alanyoknál egy kezdeti, gyors eliminációs fázis (a kezdeti fázis felezési ideje 1,5 óra), majd egy viszonylag lassú eliminációs fázis (a terminális fázis felezési ideje 30 óra) jellemezte. A beadott dózis több mint 80%-a változatlan formában választódik ki a vizeletbe, míg a széklettel történő kiválasztás csekély mértékű volt.

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

A klinikai vizsgálati adatok populációs farmakokinetikai elemzése alapján az enyhe vesekárosodásban szenvedő betegeknél (eGFR 60–89 ml/perc/1,73 m²) nem mutattak ki szignifikáns hatást a trofinetid expozíciójára a normális vesefunkciójú betegekhez képest. Felnőtt vizsgálati alanyoknál végzett, a vesekárosodásban szenvedőket értékelő vizsgálat alapján a közepes fokú vesekárosodás (eGFR 30–59 ml/perc/1,73 m²) a trofinetid expozícióját (AUC_{0-12h}) megközelítőleg 80%-kal növeli az azonos dózissal kezelt, normális vesefunkciójú betegekhez képest (lásd 4.2 pont). A súlyos vesekárosodás (eGFR 15–29 ml/perc/1,73 m²) trofinetid-expozícióra gyakorolt hatását nem vizsgálták.

Májkárosodás

A májkárosodásban szenvedő betegeknél a farmakokinetikát nem vizsgálták. Ugyanakkor a májkárosodás várhatóan nem befolyásolja a trofinetid expozícióját, mivel a hepatikus metabolizmus nem jelentős eliminációs útvonala a trofinetidnek (lásd 4.2 pont).

Az életkor, a testtömeg, a nem és az etnikai hovatartozás hatása

Az életkornak nem volt klinikailag releváns hatása a trofinetid szisztémás expozíciójára a javasolt trofinetid-dózis mellett. A populációs farmakokinetikai elemzések Rett-szindrómában szenvedő betegeket (életkor: 2–4 év [n=13], > 4–12 év [n=46], > 12–17 év [n=98] és ≥ 18 év [n=41]) vizsgálták.

A medián expozíció ($AUC_{0-12h,ss}$) minden testtömegcsoportban a célérték-tartományon (800–1200 $\mu\text{g}\times\text{óra}/\text{ml}$) belül volt, kivéve a 100 kg-nál nagyobb testtömegű alanyok esetében, akik közül 71%-nál az expozíció a célérték-tartomány alatt volt.

Populációs farmakokinetikai elemzésekben, amelyekben 196 férfi és 259 női vizsgálati alany vett részt, a nemnek nem volt klinikailag releváns hatása a trofinetid szisztémás expozíciójára.

Populációs farmakokinetikai elemzésekben nem figyeltek meg klinikailag releváns különbségeket a trofinetid szisztémás expozíciójában a hispán/latino (n=58) és a nem hispán/latino (n=397) alanyok között.

Gyógyszerinterakciós vizsgálatok

In vitro

A trofinetid gátolja az UGT enzimeket, az UGT1A9-et, a 2B7-et és a 2B15-öt. Az UGT-k klinikailag releváns gátlása nem várható.

A CYP450 enzimek, a CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 és 2D6 gátlása nem várható terápiás szisztémás koncentrációk esetén.

A trofinetid az OATP1B1 és az OATP1B3 gyenge inhibitora. Az OATP1B1 és OATP1B3 transzporterek klinikailag releváns gátlása nem várható.

A P-gp, BCRP, BSEP, OAT1, OAT3 és OCT2 esetén terápiás szisztémás koncentrációknál nem figyeltek meg gátlást.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A nem klinikai jellegű adatok hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra vagy fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származnak. A nem klinikai jellegű adatok esetén a legnagyobb vizsgált dózisok mellett a plazmaexpozíció (AUC) alacsonyabb volt, mint az embereknél a naponta kétszer 12 g (24 g/nap) maximális ajánlott humán dózis (MRHD) mellett tapasztalt klinikai expozíció.

Karcinogenitás

Transzgenikus egereken végzett karcinogenitási vizsgálatban, amely során a trofinetidet 26 héten át szájon át adták, nem észlelték a tumorok előfordulási gyakoriságának növekedését a placebocsoporthoz képest.

Egy 2 éves, patkánynál, szájon át történő adagolással végzett karcinogenitási vizsgálat folyamatban van. A trofinetid karcinogén hatása jelenleg nem ismert.

Genotoxicitás

A GLP-nek megfelelő genotoxicitási vizsgálatokat nem végeztek. Azonban tekintettel arra, hogy a metilált prolinon végbement módosítás minimális mértékű, és nem tartalmaz a genotoxicitásra utaló szerkezeti jeleket, valamint arra, hogy a transzgen egerekkel végzett vizsgálatban nem állapítottak meg karcinogenitási jeleket, megállapítható, hogy a trofinetid nem rendelkezik genotoxikus potenciállal.

Termékenység

A trofinetid szájon át történő adagolása hím és nőstény patkányoknak a párzást megelőzően és a párzás teljes időtartama alatt, továbbá nőstényeknél a vemhesség 7. napjáig folytatva, nem eredményezett a termékenységre vagy a reprodukív funkcióra gyakorolt káros hatást. Előfordulhat, hogy az állatoknál végzett termékenységi vizsgálatok nem feltétlenül elegendőek a termékenység és a reprodukív kockázat megfelelő felméréséhez.

Embrio-foetalis és pre- vagy postnatális fejlődés

A trofinetid szájon át történő adagolása vemhes nyulaknak a szervképződés időszakában, valamint vemhes patkányoknak a szervképződés, a vemhesség és a laktáció teljes időtartama alatt nem eredményezett káros hatásokat. Az állatokon végzett fejlődési vizsgálatok önmagukban nem feltétlenül elegendőek a fejlődési kockázat megfelelő felméréséhez.

Toxicitás vemhes és szoptató állatoknál

Laktáló és vemhes patkányoknál végzett vizsgálatok igazolták, hogy szájon át történő adagolást követően az anyai trofinetid-expozíciót; ahol az expozíció dózisarányos módon vagy annál nagyobb mértékben emelkedett, és nem volt akkumulációra utaló jel. Vemhes nyulaknál a szájon át történő alkalmazást követően a szisztémás expozíció szintén dózisarányos módon vagy annál nagyobb mértékben emelkedett, ugyanakkor a vemhességi időszak során (megközelítőleg 4–9-szeres) akkumulációt figyeltek meg; a nyulak esetében mért expozíciók összességében jóval kisebbek voltak, mint a többi fajnál végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban elért expozíció. Ez az akkumuláció a vemhes nyulakra jellemzőnek tűnik. Az állatokkal végzett vizsgálatok önmagukban nem feltétlenül elegendőek a terhesség és a szoptatás alatti toxicitási kockázat megfelelő felméréséhez.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

maltitol (E965)
nátrium-metil-parahidroxibenzoát (E219)
nátrium-propil-parahidroxibenzoát
szukralóz (E955)
Allura Red AC (E129)
eperaroma: mesterséges ízesítők, propilén-glikol (E1520)
tisztított víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

A trofinetidnek a 6.6 pontban említetteken kívül, más anyagokból készült gyomorszondákkal vagy gastrojejunális táplálósonda G-portjával való kompatibilitását nem igazolták.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontás előtt

3 év.

Az első felbontás után

A Daybu-t 30 nap elteltével meg kell semmisíteni.

6.4 Különleges tárolási előírások

A Daybu hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó. Nem fagyasztható!
A gyermekbiztos kupakot szorosan zárva kell tartani.

Az első felbontás után

A Daybu-t függőleges helyzetben kell tárolni.

A szobahőmérsékletre történő hőmérséklet-változások alátámasztottak.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Fehér, polipropilénből készült gyermekbiztos kupakkal ellátott, átlátszó, nagy sűrűségű polietilén (HDPE) többadagos tartály, amely 450 ml belsőleg oldatot tartalmaz.

Minden doboz egy 450 ml Daybu belsőleges oldatot tartalmazó tartályt és 2 adagoló poharat (30 ml és 110 ml) tartalmaz.

A 30 ml-es adagoló pohár 2,5 ml-es egységeket mutató, 5 ml-től és 30 ml-ig terjedő beosztással rendelkezik.

A 110 ml-es adagoló pohár 10 ml-es egységeket mutató, 10 ml-től és 110 ml-ig terjedő beosztással rendelkezik.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

A Daybu-hoz mellékelt adagoló poharakat 30 nap elteltével ki kell dobni.

Beadás gyomorszondán keresztül

- Miután az előírt dózist a kapott adagoló pohárral kimérte, egy a gyomorszondával vagy a gastrojejunális szondák G-portjával kompatibilis fecskendővel szívja fel az adagoló pohárból a Daybu belsőleges oldat teljes mennyiségét.
- A gyártó utasításainak megfelelően adja be a belsőleges oldatot az orvosi minőségű szilikonból és poliuretánból készült gyomorszondába (12–24 Fr) vagy a gastrojejunális szondák G-portjába. Nasogastricus szondán keresztül nem szabad alkalmazni.
- A Daybu beadását követően öblítse át a gyomorszondát vagy a gastrojejunális szondák G-portját 25 ml vízzel.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Acadia Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdam
Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2045/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

PharmaKorell GmbH
Georges-Koehler-Strasse 2
Loerrach 79539
Németország

PharmaKorell GmbH
Schleißheimer Str.373
80935 Munich
Németország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Daybu 200 mg/ml belsőleges oldat
trofinetid

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

200 mg trofinetidet tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Maltitolt (E965), nátrium-metil-parahidroxibenzoátot (E219), nátrium-propil-parahidroxibenzoátot, Allura Red AC-t (E129) és propilénlikolt (E1520) tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges oldat

1 darab 450 ml belsőleges oldatot tartalmazó tartály.
2 adagoló pohár (30 ml és 110 ml).

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag szájon át történő alkalmazásra vagy gyomorszondán keresztül történő beadásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

Az első felbontás után a tartályt függőlegesen tárolja, és 30 nap után semmisítse meg.
Első felbontás dátuma:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
A gyermekbiztos kupakot tartsa szorosan lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Acadia Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amszterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2045/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Daybu 200 mg/ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Daybu 200 mg/ml belsőleges oldat
trofinetid

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

200 mg trofinetidet tartalmaz milliliterenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Maltitolt (E965), nátrium-metil-parahidroxibenzoátot (E219), nátrium-propil-parahidroxibenzoátot, Allura Red AC-t (E129) és propilénlglikolt (E1520) tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges oldat
450 ml belsőleges oldat

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag szájon át történő alkalmazásra vagy gyomorszondán keresztül történő beadásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Az első felbontás után a tartályt függőlegesen tárolja, és 30 nap után semmisítse meg.
Első felbontás dátuma:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
A gyermekbiztos kupakot tartsa szorosan lezárva.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Acadia Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amszterdam
Hollandia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/26/2045/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Daybu 200 mg/ml

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Daybu 200 mg/ml belsőleges oldat trofinetid

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek vagy gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Ön vagy gyermeke betegségének tüneteire hasonlók.
- Ha Önnél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Daybu és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Daybu szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Daybu-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Daybu-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Daybu és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Daybu hatóanyaga a trofinetid. A Rett-szindróma neuroviselkedési tüneteinek kezelésére alkalmazzák felnőtteknél és legalább 5 éves gyermekeknél és serdülőknél.

A Rett-szindróma egy ritka, az agy fejlődését érintő betegség, amelyet a génmutációk okoznak és ami súlyos szellemi és fizikai fogyatékosághoz vezet. Nem ismert pontosan, hogy a Daybu hatóanyaga, a trofinetid hogyan fejti ki hatását a Rett-szindrómában szenvedő betegeknek. Ez hozzájárulhat a Rett-szindróma neuroviselkedési tüneteinek javulásához, ideértve a légzést, a kóros kézmozgásokat, az ismétlődő viselkedésformákat, az alvási problémákat, a hangadásokat (például sikítás, nevetés, sírás, nyögés vagy ismétlődő hangok), az arckifejezéseket, a merev tekintetet, a hangulatot és a kommunikációt.

2. Tudnivalók a Daybu szedése előtt

Ne szedje a Daybu-t

- ha Ön vagy gyermeke allergiás a trofinetidre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Daybu szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Daybu-kezelés megkezdése előtt Önnek vagy gyermekének abba kell hagynia a hashajtók szedését.

A gyógyszer szedése alatt beszéljen kezelőorvosával, ha:

- **Önnek vagy gyermekének hasmenése van.** A Daybu-t szedőknél nagyon gyakori a hasmenés (lásd 4. pont), és fontos a hasmenés korai kezelése. A hasmenés néha súlyos lehet, és kiszáradást okozhat (olyan állapot, amikor a szervezet túl sok vizet veszít). Kezelőorvosa javasolhatja, hogy igyon több folyadékot, vagy szükség szerint vegyen be hasmenés elleni gyógyszert. Ha Önnek vagy gyermekének súlyos hasmenése van vagy kiszáradt, kezelőorvosa csökkentheti a Daybu adagját, vagy ideiglenesen vagy véglegesen leállíthatja a kezelést.
- **Ön vagy gyermeke erősen hány, vagy ha gyakran fordul elő hányás.** A hányás nagyon gyakori mellékhatás a Daybu-t szedőknél (lásd 4. pont). Fontos a hányás korai kezelése. Előfordulhat, hogy a hányadék bejut a tüdőbe (aspiráció), ami fertőzést okozhat (aspirációs tüdőgyulladás). Ha Önnél vagy gyermekénél súlyos hányás jelentkezik, vagy ha a hányáscsillapító gyógyszer szedése ellenére hányás lép fel, kezelőorvosa csökkentheti a Daybu adagját, vagy ideiglenesen vagy véglegesen leállíthatja a kezelést.
- **Önnek vagy gyermekének csökken a testtömege.** Kezelőorvosa megkérheti Önt, hogy figyelje az Ön vagy gyermeke testsúlyát. A kezelőorvos csökkentheti az adagot, vagy ideiglenesen vagy véglegesen leállíthatja a kezelést, ha Ön vagy gyermeke túl sokat fogyott.

Gyermekek és serdülők

Ne adja ezt a gyógyszert 5 évesnél fiatalabb gyermekeknek, mivel ebben a korcsoportban a készítmény alkalmazása nem ajánlott.

Egyéb gyógyszerek és a Daybu

A kezelés megkezdése előtt feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét az Ön vagy gyermeke jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön vagy gyermeke terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél vagy gyermekénél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Ha Ön vagy gyermeke fogamzóképes nő, akkor a gyógyszer szedése alatt megbízható fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia.

Ha Ön vagy gyermeke teherbe esik a Daybu szedése alatt, azonnal beszéljen kezelőorvosával. Ön vagy gyermeke nem szedheti ezt a gyógyszert, amíg terhes vagy ha fogamzóképes, és nem alkalmaz hatékony fogamzásgátlást.

Nem ismert, hogy ez a gyógyszer átjut-e az anyatejbe. Ha Ön vagy gyermeke a gyógyszer szedése alatt szoptat, az kockázatot jelenthet a szoptatott gyermekre nézve.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Daybu várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Daybu maltitolt tartalmaz

Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy Ön vagy gyermeke bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel Ön vagy gyermeke orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

A Daybu propilén-glikolt tartalmaz

Ez a gyógyszer 4,9 mg propilén-glikolt tartalmaz milliliterenként, ami napi 27,2 mg/ttkg-nak felel meg.

A Daybu nátrium-metil-parahidroxibenzoátot és nátrium-propil-parahidroxibenzoátot tartalmaz

Allergiás reakciókat okozhat (amelyek esetleg csak később jelentkeznek).

A Daybu Allura Red AC-t tartalmaz

Allergiás reakciókat okozhat.

A Daybu nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni a Daybu-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Daybu szedése:

A Daybu ajánlott adagja a testtömegétől függ.

A beteg testtömege	Daybu adagolása (ml)
9 kg-tól kevesebb mint 12 kg-ig	naponta kétszer 25 ml
12 kg-tól kevesebb mint 20 kg-ig	naponta kétszer 30 ml
20 kg-tól kevesebb mint 35 kg-ig	naponta kétszer 40 ml
35 kg-tól kevesebb mint 50 kg-ig	naponta kétszer 50 ml
50 kg vagy több	naponta kétszer 60 ml

A kezelőorvosa által előírt adagot naponta kétszer vegye be, reggel és este; étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

Szájon át vegye be ezt a gyógyszert, vagy gyomorszondán keresztül adja be. Ha Önnek vagy gyermekének gasztrojejunális (gyomorba és a vékonybélbe vezetett) szondája van, a gyógyszert a G-porton keresztül adja be. Lásd az alábbi utasításokat.

Ha Ön vagy gyermeke bizonyos mellékhatásokat tapasztal a Daybu adagolásának elkezdése után (lásd 2. pont), kezelőorvosa csökkentheti az Ön vagy gyermeke adagját, vagy szükség esetén átmenetileg vagy véglegesen leállíthatja a kezelést.

Vesebetegségben szenvedő betegek

Ha Önnek vagy gyermekének vesebetegsége van, kérjük, beszéljen kezelőorvosával. Előfordulhat, hogy módosítani kell a Daybu adagját.

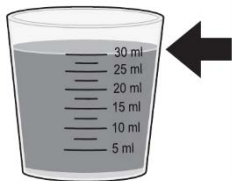
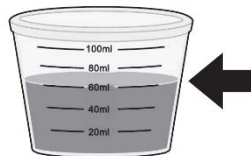
Adagolási utasítások

Mérje ki az előírt adagot a kapott 30 ml-es vagy 110 ml-es adagoló pohárral. Ne használjon háztartási mérőpoharat.

Kérjük, olvassa el az alábbi utasításokat az adag helyes előkészítésével és beadásával kapcsolatos további információkért. Egyeztessen kezelőorvosával vagy gyógyszerészeével, ha nem biztos abban, hogyan kell használni az adagoló poharat.

Az előírt adag bevétele után öblítse ki az adagoló poharat hideg folyó vízzel, és hagyja a levegőn megszáradni. A megtisztított adagoló poharat a tartállyal együtt tárolja a következő alkalmazásig. Az adagoló poharakat a tartály felbontását után 30 nappal a gyógyszerrel együtt meg kell semmisíteni.

HOGYAN KELL ELŐKÉSZÍTENI A DAYBU BELSŐLEGES OLDAT ADAGJÁT?

A Daybu beadása előtt		
1. lépés	Vegy le a gyermekbiztos kupakot; ehhez nyomja le a kupakot, és forgassa el az óramutató járásával ellentétes irányba.	
A Daybu adag előkészítése		
2. lépés	<u>Ha az előírt adag legfeljebb 30 ml:</u> A belsőleges oldat helyes térfogatának (ml) kiméréséhez használja a 30 ml-es adagoló poharat.	<u>30 ml-es adag esetén</u> 
	<u>Ha az előírt adag több mint 30 ml:</u> A belsőleges oldat helyes térfogatának (ml) kiméréséhez használja a 110 ml-es adagoló poharat.	<u>60 ml-es adag esetén</u> 
Daybu beadása		
3. lépés	Ügyeljen arra, hogy Ön vagy gyermeke az adagoló pohárból az összes oldatot megigya. Önnek vagy gyermekének egyenesen kell ülnie a gyógyszer bevétele közben.	
4. lépés	Minden alkalmazás után zárja le tartályt a gyermekbiztos kupakkal.	
5. lépés	A következő alkalmazás előtt öblítse el az adagoló poharat folyó hideg víz alatt, majd hagyja a levegőn megszáradni.	
A Daybu megsemmisítése		
6. lépés	A tartály első felbontása után 30 nappal semmisítse meg a fel nem használt Daybu oldatot és az adagoló poharakat.	

A Daybu beadása gyomorszondán és gasztrojejunalis szonda G-portján keresztül

A Daybu gyomorszondán vagy a gasztrojejunalis szondák G-portján keresztül adható be. Használja a gyógyszerhez mellékelt adagoló poharat az előírt adag kiméréséhez. Lásd a fenti utasításokat. Az adag beadásához használja a gyomorszonda és gasztrojejunalis szonda készletben található fecskendőt, a gyártó utasításainak megfelelően. A gyógyszer beadása után a szondát 25 ml vízzel át kell öblíteni.

Ha az előírtnál több Daybu-t vett be

Ha Ön vagy gyermeke a kezelőorvosa által előírtnál több Daybu-t vett be, vagy az adagot az előírt időpont előtt vette be, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Az előírtnál több Daybu bevétele hányást okozhat.

Ha a Daybu bevételekor hányt

Ne vegyen be másik adagot az adott adag pótlására. Várja meg a következő adagot, és az előírt időpontban vegye be. Hívja fel a kezelőorvosát, ha a hányás nem szűnik meg.

Ha elfelejtette bevenni a Daybu-t

Ha Ön vagy gyermeke kihagyott egy Daybu-adagot, hagyja ki azt az adagot, és a következő adagot az előírt időpontban vegye be. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Daybu szedését

Ne hagyja abba a Daybu szedését anélkül, hogy előbb megbeszélne kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Fontos, hogy ezt a gyógyszert minden nap bevegje/beadja, mindaddig, ameddig a kezelőorvos előírja.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nagyon gyakori (10 közül több mint 1 beteget érinthet):

- hasmenés;
- hányás;
- testsúlycsökkenés.

Gyakori (10 közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- görcsroham;
- ingerlékenység;
- csökkent étvágy.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél vagy gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Daybu-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

Az első felbontás után függőlegesen tárolja a tartályt, és 30 nap után semmisítse meg a fel nem használt gyógyszert. A szobahőmérsékletre történő hőmérséklet-változások alátámasztottak.

A gyermekbiztos kupakot tartsa szorosan lezárva.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha észleli, hogy a csomagolás sérült vagy azt felbontották.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Daybu?

A készítmény hatóanyaga a trofinetid. 200 mg trofinetidet tartalmaz milliliterenként.

Egyéb összetevők: maltitol (E965), nátrium-metil-parahidroxibenzoát (E219), nátrium-propil-parahidroxibenzoát, Allura Red AC (E129), szukralóz (E955), eperaroma (mesterséges ízesítők, propilénlikol (E1520)), tisztított víz.

Milyen a Daybu külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Daybu egy rózsaszínű vagy piros színű felsőleges oldat.

A doboz tartalma: 450 ml Daybu felsőleges oldatot tartalmazó tartály és 2 adagoló pohár (30 ml és 110 ml). A 30 ml-es adagoló pohár 2,5 ml-es egységeket mutató, 5 ml-től és 30 ml-ig terjedő beosztással rendelkezik.

A 110 ml-es adagoló pohár 10 ml-es egységeket mutató, 10 ml-től és 110 ml-ig terjedő beosztással rendelkezik.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Acadia Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amszterdam
Hollandia

Gyártó

PharmaKorell GmbH
Georges-Koehler-Strasse 2
Loerrach 79539
Németország

PharmaKorell GmbH
Schleißheimer Str.373
80935 Munich
Németország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.