

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Daybu 200 mg/ml solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução oral contém 200 mg de trofinetide.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada ml de solução oral contém 30 mg de maltitol, 1,12 mg de para-hidroxibenzoato de metilo sódico, 0,25 mg de para-hidroxibenzoato de propilo sódico, 4,9 mg de propilenoglicol e 0,02 mg de corante vermelho Allura AC.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral.

Solução oral rosa a vermelha, pH 4.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Daybu é indicado para o tratamento dos sintomas neurocomportamentais da síndrome de Rett em doentes adultos e pediátricos com 5 anos de idade ou mais.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O trofinetide deve ser tomado duas vezes por dia, de manhã e à noite, de acordo com o peso do doente, conforme apresentado na Tabela 1.

Tabela 1 Dosagem recomendada de trofinetide em doentes com idade igual ou superior a 5 anos

Peso do doente	Dosagem de trofinetide	Volume de trofinetide
9 kg até menos de 12 kg	5 g duas vezes por dia	25 ml duas vezes por dia
12 kg até menos de 20 kg	6 g duas vezes por dia	30 ml duas vezes por dia
20 kg até menos de 35 kg	8 g duas vezes por dia	40 ml duas vezes por dia
35 kg até menos de 50 kg	10 g duas vezes por dia	50 ml duas vezes por dia
50 kg ou mais	12 g duas vezes por dia	60 ml duas vezes por dia

Os benefícios continuados do tratamento devem ser reavaliados regularmente.

Modificação da dose para reações adversas selecionadas

O impacto da redução da dose na eficácia do trofinetide é incerto. Após uma redução da dose para o tratamento de reações adversas, deve-se considerar o restabelecimento da dose recomendada, com base no parecer clínico.

Diarreia

Os doentes devem ser aconselhados a parar de tomar laxantes antes de iniciarem o trofinetide. Caso ocorra diarreia grave ou se suspeite de desidratação, deve ser considerada uma interrupção, uma redução na dose ou a descontinuação do trofinetide (ver secção 4.4).

Vómitos

Se ocorrerem vômitos após a administração de trofinetide, não deve ser tomada uma dose adicional. Em vez disso, deve ser tomada a dose seguinte programada. Deve-se considerar a interrupção, a redução da dose ou a descontinuação do trofinetide se os vômitos forem graves ou ocorrerem apesar do controlo médico (ver secção 4.4).

Perda de peso

Deve-se considerar a interrupção, a redução da dose ou a descontinuação do trofinetide se ocorrer perda de peso significativa (ver secção 4.4).

Dose esquecida

Se se esquecer de tomar uma dose de trofinetide, esta deve ser tomada assim que possível. Se for o momento de tomar a dose seguinte, a dose esquecida não deve ser tomada. Em vez disso, deve ser tomada a dose seguinte programada. Nunca deve ser tomada uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida.

Populações especiais

População idosa

Os estudos clínicos do trofinetide não incluíram doentes com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se respondem ou não de forma diferente dos doentes mais jovens. Sabe-se que este medicamento é substancialmente excretado pelos rins. Uma vez que os doentes idosos têm maior probabilidade de sofrer de diminuição da função renal, pode ser útil monitorizar a função renal.

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste posológico em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro (taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) de 60 a 89 ml/min/1,73 m²). A dosagem recomendada de trofinetide para doentes com compromisso renal moderado (TFGe 30 a 59 ml/min/1,73 m²) é descrita na Tabela 2:

Tabela 2 Dosagem recomendada de trofinetide em doentes com compromisso renal moderado

Peso do doente	Dosagem de trofinetide	Volume de trofinetide
9 kg até menos de 12 kg	2,5 g duas vezes por dia	12,5 ml duas vezes por dia
12 kg até menos de 20 kg	3 g duas vezes por dia	15 ml duas vezes por dia
20 kg até menos de 35 kg	4 g duas vezes por dia	20 ml duas vezes por dia
35 kg até menos de 50 kg	5 g duas vezes por dia	25 ml duas vezes por dia
50 kg ou mais	6 g duas vezes por dia	30 ml duas vezes por dia

A administração de trofinetide a doentes com compromisso renal grave (TFGe 15 a 29 ml/min/1,73 m²) não é recomendada (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia em doentes pediátricos com menos de 5 anos de idade não foram estabelecidas (ver secção 5.1).

Adultos

A segurança e eficácia do início do tratamento com trofinetide em doentes com mais de 20 anos ainda não foram estabelecidas em doentes com mais de 20 anos de idade. Em doentes para os quais foi demonstrado um benefício claro do tratamento, este pode continuar em doentes com mais de 20 anos de idade.

Modo de administração

Daybu é para uso via oral ou administrado por sonda gástrica (G). Pode ser tomado com ou sem alimentos.

Utilizando um copo-medida (30 ml ou 110 ml) fornecido com o medicamento, deve ser medido o volume apropriado (ml) de solução oral correspondente à dose prescrita de Daybu.

Todo o conteúdo do copo-medida deve ser administrado por via oral. Após a administração, o copo-medida deve ser enxaguado em água fria corrente e seco ao ar. Armazene o copo-medida limpo com o frasco até à utilização seguinte.

Administração da solução oral de Daybu através de sonda de alimentação gástrica

Daybu pode ser administrado através de sonda G; as doses administradas através de sondas GJ devem ser administradas através da porta G (ver secção 6.6).

Não administrar por sonda nasogástrica (NG).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Diarreia

Os doentes devem ser aconselhados a parar de tomar laxantes antes de iniciarem o trofinetide. Os doentes que apresentarem diarreia durante o tratamento com trofinetide devem ser tratados com medicamentos antidiarreicos e monitorizados quanto ao seu estado de hidratação, devendo aumentar a ingestão de líquidos por via oral, se necessário. Caso ocorra diarreia grave ou se suspeite de desidratação, deve ser considerada uma interrupção, uma redução na dose ou a descontinuação do trofinetide (ver secção 4.2).

Vómitos

Os doentes com síndrome de Rett correm o risco de aspiração e pneumonia por aspiração. Foram relatados casos de aspiração e pneumonia por aspiração após vômitos em doentes tratados com trofinetide. Deve-se considerar a interrupção, a redução da dose ou a descontinuação do trofinetide se os vômitos forem graves ou ocorrerem apesar do controlo médico (ver secção 4.2).

Perda de peso

O peso do doente deve ser monitorizado. Deve-se considerar a interrupção, a redução da dose ou a descontinuação do trofinetide se ocorrer perda de peso significativa (ver secção 4.2).

Interações com substratos sensíveis do CYP3A4 e/ou P-gp

Recomenda-se monitorização atenta quando o trofinetide é utilizado em combinação com substratos sensíveis ao CYP3A4 e/ou P-gp (por exemplo, ciclosporina, digoxina) administrados por via oral, para os quais uma pequena alteração na concentração plasmática do substrato pode levar a reações adversas graves (ver secção 4.5).

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 30 mg de maltitol em cada ml. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém 4,9 mg de propilenoglicol em cada ml.

Este medicamento contém 1,12 mg de para-hidroxibenzoato de metilo sódico e 0,25 mg de para-hidroxibenzoato de propilo sódico em cada ml. Estes excipientes podem causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Este medicamento contém corante vermelho Allura AC. Este excipiente pode causar reações alérgicas.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito do trofinetide na farmacocinética de outros medicamentos

O trofinetide é um inibidor fraco do CYP3A4 e P-gp; por conseguinte, as concentrações plasmáticas de substratos do CYP3A4 e/ou P-gp podem aumentar se administrados concomitantemente com trofinetide. Um estudo clínico de interação medicamentosa em participantes saudáveis que avaliou o efeito do trofinetide na farmacocinética da loperamida, um substrato do CYP3A4 e P-gp, mostrou que a administração concomitante resultou num aumento no C_{max} de loperamida em 1,95 vezes e na AUC em 1,73 vezes.

Recomenda-se monitorização atenta quando o trofinetide é utilizado em combinação com substratos sensíveis ao CYP3A4 e/ou P-gp (por exemplo, ciclosporina, digoxina) administrados por via oral, para os quais uma pequena alteração na concentração plasmática do substrato pode levar a reações adversas graves.

Com base em dados *in vitro*, não se pode excluir a possibilidade de o trofinetide inibir o MATE1 e o MATE2-K, o que pode aumentar a concentração plasmática dos substratos do MATE1 e do MATE2-K (por exemplo, metformina).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de trofinetide em mulheres grávidas. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Trofinetide não é recomendado durante a gravidez ou em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se o trofinetide é excretado no leite humano. Não existe informação suficiente sobre a excreção de trofinetide no leite animal (ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Fertilidade

Não existem dados humanos sobre o efeito de trofinetide na fertilidade. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita ao risco de fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de trofinetide sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente observadas no ACP-2566-003 (Estudo 1), um estudo de 12 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo foram diarreia (80,6%) e vômitos (26,9%) (ver secção 4.4).

No Estudo 1 e nos estudos de extensão em regime aberto até às 144 semanas, 43,3% dos doentes descontinuaram o tratamento devido a reações adversas. As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação incluíram diarreia (25,8%), vômitos (6,7%), convulsões (2,8%), perda de peso (2,2%) e diminuição do apetite (2,2%).

Tabela de reações adversas

A Tabela 3 abaixo apresenta as reações adversas em doentes tratados com trofinetide identificadas no Estudo 1 dentro da classe de sistemas de órgãos MedDRA e grupo de frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tabela 3 Reações adversas notificadas em doentes com síndrome de Rett

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Muito frequentes	Frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diminuição do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico		Irritabilidade
Doenças do sistema nervoso		Convulsão ^a
Doenças gastrointestinais	Diarreia Vômitos ^b	
Exames complementares de diagnóstico	Perda de peso	

^a Inclui convulsão parcial

^b Inclui ânsia de vômito

Descrição de reações adversas selecionadas

Diarreia

Ocorreu diarreia em 80,6% dos doentes tratados com trofinetide no Estudo 1. O início médio de diarreia foi de 7 dias com uma duração média de 51 dias. A gravidade da diarreia foi ligeira em 52% dos casos, moderada em 45,3% dos casos e grave em 2,7% dos casos. No Estudo 1 e em estudos de extensão em regime aberto, 53,3% dos doentes tiveram diarreia persistente ou recorrência após a resolução apesar de interrupções, reduções na dose ou terapêutica antidiarreica concomitante.

Vômitos

O vômito ocorreu em 26,9% dos doentes tratados com trofinetide no Estudo 1. O início médio dos vômitos foi de 20 dias com uma duração média de 26 dias. A gravidade dos vômitos foi ligeira em 72% dos casos, moderada em 24% dos casos e grave em 4% dos casos. No Estudo 1 e em estudos de extensão em regime aberto, 36,4% dos doentes apresentaram recorrência de vômitos após a resolução.

Perda de peso

No Estudo 1, 12,9% dos doentes tratados com trofinetide apresentaram uma perda de peso superior a 7% em relação à situação basal, em comparação com 4,7% dos doentes que receberam placebo.

Convulsão

No Estudo 1, foram relatadas convulsões ou convulsões parciais em 8,6% dos doentes tratados com trofinetide e em 6,4% dos doentes tratados com placebo. A gravidade das convulsões foi ligeira em 37,5% dos doentes tratados com trofinetide e moderada em 62,5% dos doentes tratados com trofinetide.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

Em estudos clínicos, a sobredosagem mais elevada notificada foi o dobro da dose recomendada. Um doente no Estudo 1, com peso entre 35 kg e 50 kg, recebeu o dobro da dose noturna e relatou vômitos associados a essa sobredosagem.

Gestão da sobredosagem

Se ocorrer ou houver suspeita de sobredosagem, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado quanto a sinais ou sintomas de reações adversas e, se necessário, deve ser administrado tratamento de apoio.

Não existe um antídoto específico recomendado para uma sobredosagem de trofinetide.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos para o sistema nervoso, código ATC: N07XX24

Mecanismo de ação

O trofinetide é um análogo sintético do tripéptido *N*-terminal do fator de crescimento semelhante à insulina 1. O mecanismo molecular preciso da atividade do trofinetide no tratamento de sintomas neurocomportamentais não é conhecido.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia do trofinetide para o tratamento de sintomas neurocomportamentais da síndrome de Rett foi avaliada no Estudo ACP-2566-003 (Estudo 1), um estudo de 12 semanas, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo em doentes do sexo feminino ($n=187$) com síndrome de Rett, com idades entre 5 e 20 anos. A idade média global foi de 10,9 anos (intervalo de 5 a 20 anos). Cerca de metade dos participantes (58,2%) estava na faixa etária de 5 a < 12 anos, com 24,5% na faixa etária de 12 a < 17 anos e 17,4% na faixa etária ≥ 17 anos. O peso corporal médio foi de 29,7 kg (intervalo de 13 a 78 kg).

Os doentes foram aleatorizados para receber trofinetide ($n=93$) ou placebo correspondente ($n=94$) durante 12 semanas. A dosagem de trofinetide foi baseada no peso do doente para alcançar uma exposição semelhante em todos os doentes (secção 4.2).

As medidas de eficácia co-primárias foram a alteração em relação à situação basal após 12 semanas de tratamento na pontuação total do Questionário de Comportamento da Síndrome de Rett (RSBQ, *Rett Syndrome Behaviour Questionnaire*) e na classificação de Impressão Clínica Global-Melhoria (CGI-I, *Clinical Global Impression-Improvement*). O RSBQ é uma escala de classificação de 45 itens preenchida pelo cuidador que avalia uma variedade de sintomas da síndrome de Rett (respiração, movimentos das mãos ou estereotipias, comportamentos repetitivos, comportamentos noturnos, vocalizações, expressões faciais, olhar e humor). Cada item é pontuado como 0 (não verdadeiro), 1 (um pouco ou às vezes verdadeiro) ou 2 (muito verdadeiro ou frequentemente verdadeiro), com uma pontuação máxima possível de 90 pontos. Pontuações mais baixas refletem menor gravidade nos sinais e sintomas da síndrome de Rett. Os itens da pontuação total do RSBQ são agrupados em 8 subescalas para humor geral, problemas respiratórios, comportamentos das mãos, movimentos repetitivos do rosto, oscilação do corpo/rosto inexpressivo, comportamentos noturnos, medo/ansiedade, caminhar/ficar em pé e sete itens não agrupados. A CGI-I é avaliada por médicos (usando referências específicas para a síndrome de Rett) para determinar se um doente melhorou ou piorou numa escala de 7 pontos (1 = melhorou muito a 7 = piorou muito), na qual uma diminuição na pontuação indica melhoria.

O parâmetro de avaliação secundário principal foi a alteração desde a Situação Basal até à Semana 12 no Perfil de Desenvolvimento das Escalas de Comunicação e Comportamentos Simbólicos Lista de Verificação para Bebés e Crianças Pequenas – Pontuação Composta Social (CSBS-DP-IT Social, *Communication and Symbolic Behaviour Scales Development Profile Infant-Toddler Checklist – Social Composite Score*). A lista de verificação CSBS-DP-IT avalia as competências de comunicação e pré-linguísticas em crianças pequenas e em crianças mais velhas com atraso no desenvolvimento. A CSBS-DP-IT Social tem 13 itens com uma pontuação possível entre 0 e 26. A Pontuação Composta Social avalia uma série de modalidades de comunicação não verbal comumente utilizadas por doentes com síndrome de Rett e um aumento na pontuação indica uma melhoria.

O tratamento com trofinetide revelou uma melhoria estatisticamente significativa em comparação com o placebo nos parâmetros de avaliação co-primários de eficácia, na alteração desde a situação basal na pontuação total RSBQ e na pontuação CGI-I na semana 12 (Tabela 4 e Figura 1). Foi observada uma diferença estatisticamente significativa em comparação com o placebo na Pontuação Composta Social CSBS-DP-IT na Semana 12.

Tabela 4 Resumo dos resultados de eficácia para doentes que concluíram o Estudo 1

		Pontuação média na situação basal (EP)	Pontuação média na Semana 12 (EP)	Alteração média dos MQ desde a situação basal até à Semana 12 (EP)	Diferença de tratamento trofinetide-placebo, média dos MQ (IC de 95%)
RSBQ	Trofinetide	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	Trofinetide	--	3,5 (0,08)	--	-0,3 (-0,5, -0,1)
	Placebo	--	3,8 (0,06)		
CSBS-DP-IT-Social	Trofinetide	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=intervalo de confiança; Média dos MQ=média dos mínimos quadrados; EP=erro padrão

Dos 187 doentes, 82% (n=154) foram incluídos num estudo de extensão em regime aberto (OLE, *open-label extension*) e receberam trofinetide durante até 40 semanas. 54% dos doentes (n=84) concluíram o estudo OLE.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com trofinetide em doentes com menos de 2 anos de idade com síndrome de Rett (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica). Estão disponíveis dados limitados em doentes entre os 2 e os 4 anos de idade.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Linearidade/não linearidade

O trofinetide apresenta cinética linear, sem efeito dependente do tempo ou da dose nos parâmetros farmacocinéticos. A exposição sistémica ao trofinetide foi proporcional à dose em todo o intervalo de dose clínica (até 12 g por dia). Observou-se uma acumulação mínima ou inexistente após a administração de doses múltiplas.

Tabela 5 Resumo dos parâmetros farmacocinéticos do estado estacionário de trofinetide, estimados a partir dos modelos farmacocinéticos da população na população geral com síndrome de Rett

Dosagem recomendada ^a	C _{max} (µg/ml)	t _{max} (h)	AUC _τ (µg•h/ml)
5 g duas vezes por dia (n=3)	203,1	1,71	1108,3
6 g duas vezes por dia (n=23)	161,1	1,97	966,5
8 g duas vezes por dia (n=41)	156,8	1,98	926,5
10 g duas vezes por dia (n=21)	146,3	2,17	933,3

Dosagem recomendada^a	C_{max} (µg/ml)	t_{max} (h)	AUC_τ (µg·h/ml)
12 g duas vezes por dia (n=7)	143,9	2,03	853,0

^a Dosagem recomendada: duas vezes por dia, de manhã e à noite, de acordo com o peso do doente.

Absorção

O tempo até à concentração máxima do medicamento (t_{max}) é de cerca de 2 a 3 horas após a administração. Com base no estudo de equilíbrio de massa, pelo menos 84% da dose administrada foi absorvida após a administração oral de 12 g de trofinetide.

Distribuição

Após administração oral, o volume aparente de distribuição de trofinetide foi de aproximadamente 60 l. A ligação do trofinetide às proteínas no plasma humano é inferior a 6%.

Biotransformação

O trofinetide não é significativamente metabolizado pelas enzimas CYP450 ou UGT. O metabolismo hepático não é uma via significativa de eliminação do trofinetide.

Eliminação

A eliminação do trofinetide administrado por via oral em seres humanos foi caracterizada por uma fase inicial de eliminação rápida (semivida da fase inicial de 1,5 horas), seguida por uma fase de eliminação relativamente lenta (semivida da fase terminal de 30 horas). Mais de 80% da dose administrada foi recuperada inalterada na urina, com excreção menor nas fezes.

Populações especiais

Compromisso renal

Com base na análise farmacocinética populacional dos dados dos ensaios clínicos, os doentes com compromisso renal ligeiro (TFGe 60 a 89 ml/min/1,73 m²) não mostraram qualquer impacto significativo na exposição ao trofinetide em comparação com doentes com função renal normal. Com base num estudo de compromisso renal em participantes adultos, o efeito do compromisso renal moderado (TFGe 30 a 59 ml/min /1,73 m²) aumenta a exposição (AUC_{0-inf}) do trofinetide aproximadamente 80% em comparação com doentes com função renal normal administrada a mesma dose (ver secção 4.2). O efeito do compromisso renal grave (eGFR de 15 a 29 ml/min/1,73 m²) na exposição ao trofinetide não foi investigado.

Compromisso hepático

A farmacocinética em doentes com compromisso hepático não foi estudada. No entanto, não é esperado que o compromisso hepático afete a exposição de trofinetide, porque o metabolismo hepático não é uma via significativa de eliminação de trofinetide (ver secção 4.2).

Efeito da idade, peso, sexo e etnia

A idade não teve qualquer efeito clinicamente relevante na exposição sistémica de trofinetide na dosagem recomendada de trofinetide. As análises farmacocinéticas populacionais incluíram indivíduos com síndrome de Rett (idade: 2 a 4 anos [n=13], > 4 a 12 anos [n=46], > 12 a 17 anos [n=98] e ≥ 18 anos [n=41]).

A mediana da exposição (AUC_{0-12,ss}) estava dentro do intervalo pretendido (800 to 1200 µg·h/ml) em todos os grupos de peso exceto nos participantes < 100 kg, em que 71% teve exposições abaixo do intervalo pretendido.

Não foi observado qualquer efeito clinicamente relevante do sexo na exposição sistêmica de trofinetide em análises farmacocinéticas da população, que incluíram 196 participantes do sexo masculino e 259 participantes do sexo feminino.

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na exposição sistêmica de trofinetide entre indivíduos hispânicos/latinos (n=58) e não hispânicos/latinos (n=397) em análises farmacocinéticas da população.

Estudos de interação medicamentosa

In vitro

O trofinetide inibe as enzimas UGT, UGT1A9, 2B7 e 2B15. Não é esperada inibição clinicamente relevante das UGT.

Não é esperada inibição das enzimas CYP450, CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 e 2D6, em concentrações sistêmicas terapêuticas.

O trofinetide é um inibidor fraco do OATP1B1 e do OATP1B3. Não se prevê inibição clinicamente relevante dos transportadores OATP1B1 e OATP1B3.

Não foi observada inibição em concentrações sistêmicas terapêuticas em P-gp, BCRP, BSEP, OAT1, OAT3 e OCT2.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos baseiam-se em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, potencial carcinogénico ou toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. Em dados não clínicos, a exposição plasmática (AUC) nas doses mais elevadas testadas foi inferior à da exposição clínica em humanos na dose máxima recomendada (DMR) de 12 g duas vezes por dia (24 g/dia).

Carcinogenicidade

Um estudo de carcinogenicidade em ratinhos transgênicos com administração oral de trofinetide durante 26 semanas não revelou qualquer aumento na incidência tumoral em comparação com o grupo placebo.

Está em curso um estudo de carcinogenicidade de 2 anos, por via oral, em ratos. O potencial carcinogénico do trofinetide é atualmente desconhecido.

Genotoxicidade

Não foram realizados estudos de genotoxicidade em conformidade com as Boas Práticas Laboratoriais (BPL). No entanto, com base na modificação mínima de prolina metilada que não contém um alerta estrutural de genotoxicidade, e a falta de achados de carcinogenicidade num estudo com ratos transgênicos, pode concluir-se que o trofinetide não tem potencial genotóxico.

Fertilidade

A administração oral de trofinetide em ratos macho e fêmea antes e durante o acasalamento e continuando nas fêmeas até ao dia 7 de gestação não resultou em efeitos adversos na fertilidade ou na função reprodutiva. Os estudos de fertilidade em animais podem ser insuficientes para avaliar adequadamente o risco reprodutivo e de fertilidade.

Desenvolvimento embrio-fetal e pré e pós-natal

A administração oral de trofinetide a coelhas prenhes, durante o período de organogénese, e a ratas prenhes durante a organogénese, gravidez e lactação, não resultou em efeitos adversos. Os estudos de desenvolvimento animal podem ser insuficientes para avaliar adequadamente o risco de desenvolvimento.

Toxicidade em animais gestantes e lactantes

Estudos em ratas lactantes e prenhes confirmaram a exposição materna à trofinetide após administração oral, com aumento da exposição de forma proporcional à dose $\geq$ e ausência de potencial de acumulação. Em coelhas prenhes, a exposição sistémica após administração oral também aumentou de forma proporcional à dose ($\geq$), no entanto, foi observada acumulação (aproximadamente 4 a 9 vezes) durante o período gestacional; as exposições em coelhas foram, em geral, muito inferiores às exposições obtidas em estudos de toxicidade com doses repetidas noutras espécies. Esta acumulação parece ser específica das coelhas prenhes. Os estudos em animais podem ser insuficientes para avaliar adequadamente o risco de toxicidade durante a gravidez e lactação.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Maltitol (E965)
Para-hidroxibenzoato de metilo sódico (E219)
Para-hidroxibenzoato de propilo sódico
Sucralose (E955)
Corante Vermelho Allura AC (E129)
Sabor a morango: aromas artificiais, propilenoglicol (E1520)
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

Não foi estabelecida a compatibilidade do trofinetide com a sonda G ou com a porta G das sondas GJ feitas de outros materiais que não os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Antes de abrir

3 anos.

Após a primeira abertura

O Daybu deve ser eliminado após 30 dias.

São suportadas excursões à temperatura ambiente.

6.4 Precauções especiais de conservação

O Daybu deve ser conservado no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.
A tampa resistente à abertura por crianças deve ser mantida firmemente fechada.

Após a primeira abertura

O Daybu deve ser armazenado em posição vertical.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco multidoso translúcido de polietileno de alta densidade (PEAD) contendo 450 ml de solução oral com um fecho resistente à abertura por crianças em polipropileno branco.

Cada embalagem inclui 1 frasco de 450 ml de solução oral de Daybu e 2 copos-medida (30 ml e 110 ml).

O copo-medida de 30 ml é graduado de 5 ml a 30 ml em incrementos de 2,5 ml.

O copo-medida de 110 ml é graduado de 10 ml a 110 ml em incrementos de 10 ml.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Os copos-medidas fornecidos com o Daybu devem ser eliminados após 30 dias.

Administração através de sonda de alimentação gástrica

- Após medir a dose prescrita utilizando o copo-medida fornecido, retire toda a solução oral de Daybu do copo-medida utilizando uma seringa compatível com a sonda G ou a porta G das sondas gastrojejunais (GJ).
- Administre a solução oral na sonda G (12 – 24 fr) ou na porta G das sondas GJ, feitas de silicone e poliuretano de grau clínico, de acordo com as instruções do fabricante. Não administrar por sonda nasogástrica (NG).
- Lave a sonda G ou a porta G das sondas GJ com 25 ml de água após a administração do Daybu.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Acadia Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdão
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2045/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

PharmaKorell GmbH
Georges-Koehler-Strasse 2
Loerrach 79539
Alemanha

PharmaKorell GmbH
Schleißheimer Str.373
80935 Munich
Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Daybu 200 mg/ml solução oral
Trofinetide

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada ml de solução oral contém 200 mg de trofinetide.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém maltitol (E965), para-hidroxibenzoato de metilo sódico (E219), para-hidroxibenzoato de propilo sódico, corante vermelho Allura AC (E129) e propilenoglicol (E1520). Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução oral

1 frasco de 450 ml de solução oral.
2 copos-medida (30 ml e 110 ml).

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para administração via oral ou por sonda gástrica (G).
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

Após a primeira abertura, conservar o frasco na vertical e descartar após 30 dias.
Data da primeira abertura:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.
Manter bem fechada a tampa resistente à abertura por crianças.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Acadia Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2045/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Daybu 200 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**RÓTULO DO FRASCO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Daybu 200 mg/ml solução oral
Trofinetide

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada ml de solução oral contém 200 mg de trofinetide.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém maltitol (E965), para-hidroxibenzoato de metilo sódico (E219), para-hidroxibenzoato de propilo sódico, corante vermelho Allura AC (E129) e propilenoglicol (E1520). Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução oral
450 ml de solução oral

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para administração via oral ou por sonda gástrica (G).
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL
Após a primeira abertura, conservar o frasco na vertical e descartar após 30 dias.
Data da primeira abertura:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.
Manter bem fechada a tampa resistente à abertura por crianças.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Acadia Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amesterdão
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/26/2045/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Daybu 200 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Daybu 200 mg/ml solução oral Trofinetide

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si ou para a sua criança. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença que você ou a sua criança.
- Se tiver ou se a sua criança tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é o Daybu e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Daybu
3. Como tomar Daybu
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Daybu
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é o Daybu e para que é utilizado

O Daybu contém a substância ativa trofinetide. É utilizado no tratamento de sintomas neurocomportamentais da síndrome de Rett em adultos e crianças com 5 anos ou mais.

A síndrome de Rett é uma doença rara que afeta o desenvolvimento cerebral, causada por mutações genéticas, resultando em grave incapacidade mental e física. Não é claro como a substância ativa do Daybu, o trofinetide, atua em pessoas com síndrome de Rett. Isto pode ajudar a melhorar os sintomas neurocomportamentais da síndrome de Rett, incluindo a respiração, movimentos anormais das mãos, comportamentos repetitivos, problemas para dormir, vocalizações como gritos, risos, choro, gemidos ou sons repetitivos, expressões faciais, olhar, humor e comunicação.

2. O que precisa de saber antes de tomar Daybu

Não tome Daybu

- se você ou a sua criança tiver alergia ao trofinetide ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Daybu.

Antes de iniciar o tratamento com Daybu, você ou a sua criança devem parar de tomar laxantes.

Enquanto estiver a tomar este medicamento, deve falar com o seu médico se:

- **você ou a criança tiverem diarreia.** A diarreia é muito frequente em pessoas que tomam Daybu (ver secção 4) e é importante tratar a diarreia precocemente. A diarreia pode por vezes ser grave e pode causar desidratação (condição que ocorre quando o corpo perde demasiada água). O seu médico pode recomendar beber mais líquidos ou tomar medicamentos antidiarreicos, conforme necessário. Se você ou a criança tiverem diarreia grave ou estiverem desidratados, o seu médico pode diminuir a dose de Daybu ou parar o tratamento temporária ou permanentemente.
- **você ou a sua criança tiverem vômitos intensos ou se os vômitos ocorrerem com frequência.** O vômito é um efeito secundário muito frequente em pessoas que tomam Daybu (ver secção 4). Tratar o vômito precocemente é importante. Por vezes, o vômito pode chegar aos seus pulmões (aspiração), o que pode causar uma infeção (pneumonia por aspiração). Se tiver ou se a sua criança tiver vômitos intensos ou se ocorrerem vômitos apesar de tomar medicamentos para o efeito, o seu médico pode diminuir a dose de Daybu ou parar o tratamento temporária ou permanentemente.
- **você ou a sua criança estiverem a perder peso.** O seu médico poderá pedir-lhe que monitorize o seu peso ou o peso da sua criança. O médico pode diminuir a dose ou parar o tratamento temporária ou permanentemente se você ou a sua criança tiverem perdido demasiado peso.

Crianças

Não utilize este medicamento em crianças com menos de 5 anos de idade já que a sua utilização não é recomendada neste grupo etário.

Outros medicamentos e Daybu

Antes de iniciar o tratamento, informe o seu médico ou farmacêutico se você ou a sua criança estiverem a tomar, tiverem tomado recentemente ou se vierem a tomar outros medicamentos.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se você ou a sua filha está grávida ou a amamentar, se você ou a sua filha pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Se você ou a sua filha for uma mulher com potencial para engravidar, utilize um método de contraceção (contracetivo) fiável enquanto estiver a tomar este medicamento.

Se você ou a sua filha engravidar enquanto estiver a tomar Daybu, consulte imediatamente o seu médico. Você ou a sua filha não devem tomar este medicamento enquanto estiver grávida ou se houver possibilidade de engravidar e não estejam a utilizar métodos contracetivos eficazes.

Desconhece-se se este medicamento é excretado no leite humano. Pode existir um risco para o seu bebé se você ou a sua filha amamentar enquanto estiver a tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se espera que Daybu afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Daybu contém maltitol

Se foi informado(a) pelo seu médico que você ou a sua criança tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Daybu contém propilenoglicol

Este medicamento contém 4,9 mg de propilenoglicol em cada ml, que é equivalente a 27,2 mg/kg/dia.

O Daybu contém para-hidroxibenzoato de metilo sódico e para-hidroxibenzoato de propilo sódico

Pode causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Daybu contém corante vermelho Allura AC

Pode causar reações alérgicas.

Daybu contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Daybu

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Tomar o Daybu:

A dose recomendada de Daybu depende do seu peso corporal.

Peso do doente	Dose de Daybu (ml)
9 kg até menos de 12 kg	25 ml duas vezes por dia
12 kg até menos de 20 kg	30 ml duas vezes por dia
20 kg até menos de 35 kg	40 ml duas vezes por dia
35 kg até menos de 50 kg	50 ml duas vezes por dia
50 kg ou mais	60 ml duas vezes por dia

Tome a dose prescrita pelo seu médico duas vezes ao dia, de manhã e à noite, com ou sem alimentos.

Tome este medicamento por via oral ou administre através de uma sonda gástrica (G). Se você ou a criança tiverem uma sonda gastrojejunal (GJ), use a porta G para administrar este medicamento. Consulte as instruções abaixo.

Após iniciar o tratamento com Daybu, se você ou sua criança apresentarem determinados efeitos secundários (ver secção 2), o seu médico poderá reduzir a dose ou interromper o tratamento temporária ou permanentemente, se necessário.

Pessoas com doença renal

Se você ou a sua criança tiverem doença renal, fale com o seu médico. A sua dose de Daybu pode ter de ser ajustada.

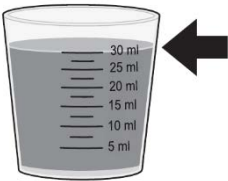
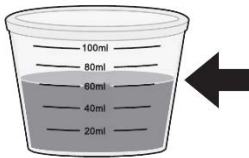
Instruções de dosagem

Meça a dose prescrita utilizando o copo-medida de 30 ml ou 110 ml fornecido. Não utilize um copo-medida doméstico.

Leia as instruções abaixo para obter mais informações sobre como preparar e administrar a dose corretamente. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas sobre como utilizar o copo-medida.

Depois de tomar a dose prescrita, lave o copo-medida com água fria corrente e seque ao ar. Armazene o copo-medida limpo com o frasco até à utilização seguinte. Os copos-medida devem ser eliminados juntamente com o medicamento 30 dias após a abertura do frasco.

COMO PREPARAR A SUA DOSE DE SOLUÇÃO ORAL DAYBU

Antes de administrar Daybu		
Passo 1	Remova a tampa resistente a crianças, empurrando a tampa para baixo e rodando-a no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio.	
Preparar uma dose de Daybu		
Passo 2	Se a sua dose prescrita for até 30 ml: Use o copo-medida de 30 ml para medir o volume correto (ml) da solução oral	<u>Para dose de 30 ml</u> 
	Se a sua dose prescrita for superior a 30 ml: Use o copo-medida de 110 ml para medir o volume correto (ml) da solução oral	<u>Para dose de 60 ml</u> 
Administrar Daybu		
Passo 3	Certifique-se que bebe, ou que a criança bebe, toda a solução do copo-medida. Você ou a criança devem sentar-se em posição ereta ao tomar o medicamento.	
Passo 4	Feche o frasco com a tampa resistente à abertura por crianças após cada utilização.	
Passo 5	Lave o copo-medida com água fria corrente e deixe secar ao ar antes da próxima utilização.	
Eliminar o Daybu		
Passo 6	Descarte qualquer solução de Daybu não utilizada e os copos-medida 30 dias após a primeira abertura do frasco.	

Administração de Daybu através da sonda gástrica (G) e da porta G da sonda gastrojejunal (GJ)

O Daybu pode ser administrado através de uma sonda G ou de uma porta G das sondas GJ. Utilize o copo-medida fornecido com este medicamento para medir a dose prescrita. Ver instruções acima. Use a seringa incluída no kit de sondas G e GJ para administrar a dose, seguindo as instruções do fabricante. A sonda tem de ser lavada com 25 ml de água depois de administrar o medicamento.

Se tomar mais Daybu do que deveria

Se você ou a sua criança tomaram mais Daybu do que o seu médico receitou ou tomou a dose antes de esta estar agendada, fale com o seu médico ou farmacêutico. Tomar mais Daybu do que o prescrito pode causar vômitos.

Se vomitar enquanto estiver a tomar uma dose de Daybu

Não tome outra dose para compensar essa dose. Espere e tome a dose seguinte à hora habitual. Contacte o seu médico se os seus vômitos não pararem.

Caso se tenha esquecido de tomar Daybu

Se tiver falhado ou se a sua criança tiver falhado uma dose de Daybu, ignore essa dose e tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar o Daybu

Não pare de tomar Daybu sem falar com o seu médico ou farmacêutico primeiro. É importante tomar este medicamento todos os dias, enquanto o seu médico o prescrever para si ou para a criança.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Diarreia
- Vômitos
- Perda de peso

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Convulsão
- Irritabilidade
- Diminuição do apetite

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver ou se a sua criança tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Daybu

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.

Após a primeira abertura, conservar na vertical e eliminar qualquer medicamento não utilizado após 30 dias. São suportadas excursões à temperatura ambiente.

Manter bem fechada a tampa resistente à abertura por crianças.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está danificada ou mostrar sinais de adulteração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição do Daybu

- A substância ativa é o trofinetide. Cada ml de solução oral contém 200 mg de trofinetide.
- Os outros componentes são maltitol (E965), para-hidroxibenzoato de metilo sódico (E219), para-hidroxibenzoato de propilo sódico, corante vermelho Allura AC (E129), sucralose (E955), aroma de morango (aromas artificiais, propilenoglicol [E1520]), água purificada.

Qual o aspeto de Daybu e conteúdo da embalagem

Daybu é uma solução oral rosa a vermelha.

A embalagem inclui 1 frasco de 450 ml de solução oral de Daybu e 2 copos-medida (30 ml e 110 ml). O copo-medida de 30 ml é graduado de 5 ml a 30 ml em incrementos de 2,5 ml. O copo-medida de 110 ml é graduado de 10 ml a 110 ml em incrementos de 10 ml.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Acadia Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Strawinskylaan 3051

1077 ZX Amesterdão

Países Baixos

Fabricante

PharmaKorell GmbH

Georges-Koehler-Strasse 2

Loerrach 79539

Alemanha

PharmaKorell GmbH

Schleißheimer Str.373

80935 Munich

Alemanha

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.