

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Daybu 200 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție orală conține trofinetidă 200 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție orală conține maltitol 30 mg, parahidroxibenzoat de metil sodic 1,12 mg, parahidroxibenzoat de propil sodic 0,25 mg, propilenglicol 4,9 mg și Roșu Allura AC 0,02 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală.

Soluție orală de culoare roz până la roșu, pH 4.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Daybu este indicat pentru tratamentul simptomelor neurocomportamentale ale sindromului Rett la pacienți adulți și pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 5 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Trofinetida trebuie administrată de două ori pe zi, dimineața și seara, în funcție de greutatea pacientului, așa cum se arată în Tabelul 1.

Tabelul 1 Doza recomandată de trofinetidă la pacienții cu vârsta de 5 ani și peste

Greutatea pacientului	Doza de trofinetidă	Volumul de trofinetidă
între 9 kg și mai puțin de 12 kg	5 g de două ori pe zi	25 ml de două ori pe zi
între 12 kg și mai puțin de 20 kg	6 g de două ori pe zi	30 ml de două ori pe zi
între 20 kg și mai puțin de 35 kg	8 g de două ori pe zi	40 ml de două ori pe zi
între 35 kg și mai puțin de 50 kg	10 g de două ori pe zi	50 ml de două ori pe zi
50 kg sau mai mult	12 g de două ori pe zi	60 ml de două ori pe zi

Beneficiul continuu al tratamentului trebuie reevaluat periodic.

Ajustarea dozei pentru reacțiile adverse selectate

Impactul reducerii dozei asupra eficacității trofinetidei este incert. După o reducere a dozei pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse, se va lua în considerare reluarea administrării cu doza recomandată, conform deciziei medicului.

Diaree

Pacienții trebuie informați să oprească administrarea laxativelor înainte de a începe tratamentul cu trofinetidă. Se va lua în considerare o întrerupere, o reducere a dozei sau oprirea administrării trofinetidei dacă apare diaree severă sau este suspectată deshidratarea (vezi pct. 4.4).

Vărsături

Dacă apar vărsături după administrarea trofinetidei, nu trebuie administrată o doză suplimentară. În loc de aceasta, trebuie administrată următoarea doză programată. Trebuie avută în vedere o întrerupere, o reducere a dozei sau oprirea trofinetidei dacă vărsăturile sunt severe sau apar în ciuda tratamentului (vezi pct. 4.4).

Scădere în greutate

Dacă are loc o scădere semnificativă în greutate, trebuie avută în vedere o întrerupere, o reducere a dozei sau oprirea trofinetidei (vezi pct. 4.4).

Omiterea unei doze

Dacă o doză de trofinetidă este omisă, aceasta trebuie luată cât mai curând posibil. Dacă este timpul pentru următoarea doză, doza omisă nu trebuie administrată. În loc de aceasta, trebuie administrată următoarea doză programată. Nu trebuie administrate doze duble pentru a compensa o doză omisă.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Studiile clinice cu trofinetidă nu au inclus pacienți cu vârsta de 65 de ani și peste, pentru a stabili dacă aceștia răspund sau nu diferit față de pacienții mai tineri. Se cunoaște faptul că acest medicament este excretat în principal la nivel renal. Deoarece la pacienții vârstnici este de așteptat să prezintă o funcție renală scăzută, poate fi utilă monitorizarea funcției renale.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (rată de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) cuprinsă între 60 și 89 ml/min/1,73 m²). Doza recomandată de trofinetidă pentru pacienții cu insuficiență renală moderată (RFG_e cuprinsă între 30 și 59 ml/min/1,73 m²) este indicată în Tabelul 2:

Tabelul 2 Doza recomandată de trofinetidă la pacienții cu insuficiență renală moderată

Greutatea pacientului	Doza de trofinetidă	Volumul de trofinetidă
între 9 kg și mai puțin de 12 kg	2,5 g de două ori pe zi	12,5 ml de două ori pe zi
între 12 kg și mai puțin de 20 kg	3 g de două ori pe zi	15 ml de două ori pe zi
între 20 kg și mai puțin de 35 kg	4 g de două ori pe zi	20 ml de două ori pe zi
între 35 kg și mai puțin de 50 kg	5 g de două ori pe zi	25 ml de două ori pe zi
50 kg sau mai mult	6 g de două ori pe zi	30 ml de două ori pe zi

Nu se recomandă administrarea trofinetidei la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG_e cuprinsă între 15 și 29 ml/min/1,73 m²) (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea la copii și adolescenți cu vârsta sub 5 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 5.1).

Adulți

Siguranța și eficacitatea inițierii tratamentului cu trofinetidă la pacienții cu vârsta peste 20 de ani nu au fost stabilite. La pacienții la care s-a demonstrat un beneficiu clar al tratamentului, acesta poate fi continuat și după vârsta de 20 de ani.

Mod de administrare

Daybu este indicat administrării orale sau administrării prin sondă gastrică (G). Poate fi administrat cu sau fără alimente.

Utilizând un capac dozator (de 30 ml sau 110 ml) furnizat împreună cu medicamentul, se va măsura volumul adecvat (ml) din soluția orală corespunzător dozei prescrise de Daybu.

Se va administra, pe cale orală, întregul conținut al capacului dozator. După administrare, capacul dozator trebuie clătit sub jet de apă rece și uscat la aer. Păstrați capacul dozator curățat împreună cu flaconul până la următoarea utilizare.

Administrarea soluției orale Daybu prin sondă de nutriție gastrică

Daybu poate fi administrat prin sondă G; dozele administrate prin sonde GJ trebuie administrate prin portul G (vezi pct. 6.6).

A nu se administra prin sondă nazogastrică (NG).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Diaree

Pacienții trebuie informați să oprească administrarea laxativelor înainte de a începe tratamentul cu trofinetidă. Pacienților care prezintă diaree în timpul tratamentului cu trofinetidă li se va administra tratament antidiareic și se va monitoriza starea de hidratare, cu creșterea aportului de lichide pe cale orală, dacă este necesar. Se va lua în considerare o întrerupere, o reducere a dozei sau oprirea trofinetidei dacă apare diaree severă sau se suspectează deshidratarea (vezi pct. 4.2).

Vărsături

Pacienții cu sindrom Rett sunt expuși riscului de aspirație și pneumonie de aspirație. Aspirația și pneumonia de aspirație au fost raportate în urma vărsăturilor la pacienții tratați cu trofinetidă. Se va lua în considerare o întrerupere, o reducere a dozei sau oprirea trofinetidei dacă vărsăturile sunt severe sau apar în pofida tratamentului medical (vezi pct. 4.2).

Scădere în greutate

Greutatea pacientului trebuie monitorizată. Dacă are loc o scădere semnificativă în greutate, se va lua în considerare o întrerupere, o reducere a dozei sau oprirea trofinetidei (vezi pct. 4.2).

Interacțiuni cu substraturi sensibile ale CYP3A4 și/sau P-gp

Se recomandă monitorizarea atentă atunci când trofinetida este utilizată în asociere cu substraturi sensibile ale CYP3A4 și/sau P-gp administrate pe cale orală (de ex., ciclosporină, digoxină) pentru care o modificare mică a concentrației plasmatice a substratului poate duce la reacții adverse grave (vezi pct. 4.5).

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține 30 mg maltitol în fiecare ml. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține 4,9 mg propilenglicol în fiecare ml.

Acest medicament conține 1,12 mg de parahidroxibenzoat de metil sodic și 0,25 mg de parahidroxibenzoat de propil sodic în fiecare ml. Acești excipienți pot provoca reacții alergice (chiar întârziate).

Acest medicament conține Roșu Allura AC. Acest excipient poate provoca reacții alergice.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul trofinetidei asupra farmacocineticii altor medicamente

Trofinetida este un inhibitor slab al CYP3A4 și P-gp; prin urmare, concentrațiile plasmatice ale substraturilor CYP3A4 și/sau P-gp pot crește dacă acestea sunt administrate concomitent cu trofinetida. Un studiu clinic privind interacțiunea medicament-medicament la subiecți sănătoși, care a evaluat efectul trofinetidei asupra farmacocineticii loperamidei, un substrat atât al CYP3A4, cât și al P-gp, a arătat că administrarea concomitentă a dus la o creștere a C_{max} a loperamidei de 1,95 ori și a ASC de 1,73 ori.

Se recomandă monitorizarea atentă atunci când trofinetida este utilizată în asociere cu substraturi sensibile ale CYP3A4 și/sau P-gp administrate pe cale orală (de ex., ciclosporină, digoxină) pentru care o modificare mică a concentrației plasmatice a substratului poate duce la reacții adverse grave.

Pe baza datelor in vitro, potențialul trofinetidei de a inhiba MATE1 și MATE2-K nu poate fi exclus, ceea ce poate crește concentrația plasmatică a substraturilor MATE1 și MATE2-K (de ex., a metforminei).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea trofinetidei la femeile gravide. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Trofinetida nu este recomandată în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă trofinetida se excretă în laptele uman. Există informații insuficiente cu privire la excreția trofinetidei în laptele animalelor (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Fertilitatea

Nu există date la om privind efectul trofinetidei asupra fertilității. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Trofinetida nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse observate cel mai frecvent în studiul ACP-2566-003 (Studiul 1), un studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, au fost diareea (80,6%) și vărsăturile (26,9%) (vezi pct. 4.4).

În Studiul 1 și studiile de extensie în regim deschis până la 144 de săptămâni, 43,3% dintre pacienți au întrerupt definitiv tratamentul din cauza reacțiilor adverse. Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întrerupere au inclus diaree (25,8%), vărsături (6,7%), convulsii (2,8%), scădere în greutate (2,2%) și scăderea apetitului alimentar (2,2%).

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelul 3 de mai jos prezintă reacțiile adverse la pacienții tratați cu trofinetidă, identificate în Studiul 1, conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$).

Tabelul 3 Reacții adverse raportate la pacienții cu sindrom Rett

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție		Apetit alimentar scăzut
Tulburări psihice		Iritabilitate
Tulburări ale sistemului nervos		Convulsii ^a
Tulburări gastro-intestinale	Diaree Vărsături ^b	
Investigații diagnostice	Scădere în greutate	

^a Include convulsiile parțiale

^b Include impulsul de a vomă

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Diaree

Diareea a apărut la 80,6% dintre pacienții tratați cu trofinetidă în Studiul 1. Debutul mediu pentru diaree a fost de 7 zile, cu o durată medie de 51 de zile. Severitatea diareei a fost ușoară în 52% din cazuri, moderată în 45,3% din cazuri și severă în 2,7% din cazuri. În Studiul 1 și studiile de extensie în regim deschis, 53,3% dintre pacienți au prezentat fie diaree persistentă, fie recurență după remitere, în pofida întreruperilor, reducerilor dozei sau tratamentului antidiareic concomitent.

Vărsături

Vărsăturile au apărut la 26,9% dintre pacienții tratați cu trofinetidă în Studiul 1. Debutul mediu al vărsăturilor a fost de 20 de zile, cu o durată medie de 26 de zile. Severitatea vărsăturilor a fost ușoară în 72% din cazuri, moderată în 24% din cazuri și severă în 4% din cazuri. În Studiul 1 și studiile de extensie în regim deschis, 36,4% dintre pacienți au prezentat recurență a vărsăturilor după remitere.

Scădere în greutate

În Studiul 1, 12,9% dintre pacienții tratați cu trofinetidă au prezentat o scădere în greutate mai mare de 7% față de intrarea în studiu, comparativ cu 4,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo.

Convulsii

În Studiul 1, convulsiile au fost raportate la 8,6% dintre pacienții tratați cu trofinetidă, în timp ce 6,4% dintre pacienții tratați cu placebo au raportat convulsii sau convulsii parțiale. Severitatea convulsiilor a fost ușoară la 37,5% dintre pacienții tratați cu trofinetidă și moderată la 62,5% dintre pacienții tratați cu trofinetidă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

În studiile clinice, cea mai mare supradoză raportată a fost de două ori doza recomandată. Un pacient din Studiul 1 cu greutatea cuprinsă între 35 kg și 50 kg a primit o doză de seară dublă și a raportat vărsături asociate cu această supradoză.

Abordarea terapeutică a supradozajului

Dacă apare sau se suspectează o supradoză, pacientul trebuie monitorizat îndeaproape pentru depistarea semnelor sau a simptomelor de reacții adverse și trebuie oferit tratament de susținere, dacă este necesar.

Nu se recomandă un antidot specific pentru o supradoză de trofinetidă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente pentru sistemul nervos, codul ATC: N07XX24

Mecanism de acțiune

Trofinetida este un analog sintetic al tripeptidei *N*-terminale a factorului de creștere similar insulinei 1. Mecanismul molecular precis al activității trofinetidei în tratamentul simptomelor neurocomportamentale ale sindromului Rett nu este cunoscut.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea trofinetidei pentru tratamentul simptomelor neurocomportamentale ale sindromului Rett a fost evaluată în Studiul ACP-2566-003 (Studiul 1), un studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, la pacienți de sex feminin (N=187) cu sindrom Rett cu vârsta cuprinsă între 5 și 20 de ani. Vârsta medie generală a fost de 10,9 ani (interval între 5 și 20 de ani). Aproximativ jumătate dintre subiecți (58,2%) au fost în categoria de vârstă 5 până la <12 ani, cu 24,5% în categoria de vârstă 12 până la <17 ani și 17,4% în categoria de vârstă ≥17 ani. Greutatea corporală medie a fost de 29,7 kg (interval între 13 și 78 kg).

Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra trofinetidă (N=93) sau placebo corespunzător (N=94) timp de 12 săptămâni. Doza de trofinetidă s-a bazat pe greutatea pacientului pentru a obține o expunere similară la toți pacienții (pct. 4.2).

Măsurătorile co-primare ale eficacității au fost modificarea față de Intrarea în studiu după 12 săptămâni de tratament a scorului total la Chestionarul privind comportamentul în sindromul Rett (*Rett Syndrome Behaviour Questionnaire*, RSBQ) și a scorului pentru Impresia clinică globală - Răspuns terapeutic (*Clinical Global Impression-Improvement*, CGI-I). RSBQ este o scală de evaluare cu 45 de itemi completată de aparținător, care evaluează o gamă de simptome ale sindromului Rett (respirație, mișcări ale mâinilor sau stereotipii, comportamente repetitive, comportamente nocturne, vocalizări, expresii faciale, privire și dispoziție). Fiecare item este punctat cu 0 (nu este adevărat), 1 (oarecum sau uneori adevărat) sau 2 (foarte adevărat sau adesea adevărat), cu un scor maxim posibil de 90 de puncte. Scorurile mai mici reflectă o severitate mai mică a semnelor și simptomelor sindromului Rett. Itemii scorului total RSBQ sunt grupați în 8 subscale pentru Dispoziție generală, Probleme de respirație, Comportamente ale mâinilor, Mișcări repetitive ale feței, Legănatul corpului/Față fără expresie, Comportamente nocturne, Teamă/Anxietate, Mers/Stat în picioare și șapte itemi negrupați. CGI-I este aplicat de către clinicieni (utilizând ancore specifice sindromului Rett) pentru a evalua dacă starea unui pacient s-a ameliorat sau s-a înrăutățit pe o scală cu 7 puncte (1=ameliorat foarte mult la 7=înrăutățit foarte mult), în care o scădere a scorului indică ameliorarea.

Criteriul final de evaluare secundar cheie a fost reprezentat de modificarea de la Intrarea în studiu până în Săptămâna 12 a Scorului social compus pe Lista de verificare pentru sugari-copii mici privind Profilul de dezvoltare al comunicării și comportamentului simbolic (CSBS-DP-IT Social). Lista de verificare CSBS-DP-IT evaluează abilitățile de comunicare și prelingvistic la copiii mici și la copiii mai mari cu întârziere în dezvoltare. Componenta socială a CSBS-DP-IT are 13 itemi, cu un scor posibil între 0 și 26. Scorul Social Compus evaluează o gamă de modalități de comunicare non-verbală utilizate în mod obișnuit de pacienții cu sindrom Rett, iar o creștere a scorului indică o îmbunătățire.

Tratamentul cu trofinetidă a dus la o îmbunătățire semnificativă statistic în comparație cu placebo în ceea ce privește criteriile finale de evaluare co-primare privind eficacitatea, modificarea față de intrarea în studiu a scorului total RSBQ și scorul CGI-I în săptămâna 12 (Tabelul 4 și Figura 1). În Săptămâna 12 s-a observat o diferență semnificativă statistic comparativ cu placebo în ceea ce privește scorul compus social CSBS-DP-IT.

Tabelul 4 Rezumatul rezultatelor privind eficacitatea pentru pacienții care au finalizat Studiul 1

		Scorul mediu la intrarea în studiu (ES)	Scorul mediu în săptămâna 12 (ES)	Modificarea de la intrarea în studiu până în săptămâna 12, metoda celor mai mici pătrate (ES)	Diferența între tratamentele cu trofinetidă-placebo, metoda celor mai mici pătrate (ÎÎ 95%)
RSBQ	Trofinetidă	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	Trofinetidă	--	3,5 (0,08)	--	-0,3 (-0,5, -0,1)
	Placebo	--	3,8 (0,06)		
CSBS-DP-IT-Social	Trofinetidă	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)	

ÎÎ=interval de încredere; ES=eroare standard

Dintre cei 187 de pacienți, 82% (n=154) au fost înrolați într-un studiu de extensie în regim deschis (OLE) și li s-a administrat trofinetidă timp de până la 40 de săptămâni. 54% dintre pacienți (n=84) au finalizat studiul OLE.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu trofinetidă la pacienții cu vârsta sub 2 ani cu sindrom Rett (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți). Sunt disponibile date limitate la pacienții cu vârsta între 2 și 4 ani.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Liniaritate/Non-liniaritate

Trofinetida prezintă o cinetică liniară fără efect dependent de timp sau doză asupra parametrilor farmacocinetici. Expunerea sistemică la trofinetidă a fost proporțională cu doza în intervalul de doze utilizate în practica clinică (până la 12 g pe zi). După administrarea mai multor doze, nu s-a observat o acumulare sau s-a observat o acumulare minimă.

Tabelul 5 Rezumatul parametrilor farmacocinetici ai trofinetidei la starea de echilibru, așa cum sunt estimați din modelele FC populaționale la populația generală cu sindrom Rett

Doza recomandată ^a	C _{max} (μg/ml)	t _{max} (h)	ASC _τ (μg•h/ml)
5 g de două ori pe zi (N=3)	203,1	1,71	1 108,3
6 g de două ori pe zi (N=23)	161,1	1,97	966,5
8 g de două ori pe zi (N=41)	156,8	1,98	926,5
10 g de două ori pe zi (N=21)	146,3	2,17	933,3
12 g de două ori pe zi (N=7)	143,9	2,03	853,0

^a Doza recomandată: de două ori pe zi, dimineața și seara, în funcție de greutatea pacientului.

Absorbție

Timpul până la concentrația maximă a medicamentului (t_{max}) este de aproximativ 2 până la 3 ore după administrare. Pe baza studiului privind echilibrul de masă, cel puțin 84% din doza administrată a fost absorbită după administrarea orală a 12 g trofinetidă.

Distribuție

După administrarea orală, volumul aparent de distribuție al trofinetidei a fost de aproximativ 60 l. Legarea de proteine a trofinetidei în plasma umană este mai mică de 6%.

Metabolizare

Trofinetida nu este metabolizată semnificativ de enzimele CYP450 sau UGT. Metabolizarea hepatică nu este o cale semnificativă de eliminare a trofinetidei.

Eliminare

Eliminarea trofinetidei administrate pe cale orală la subiecți umani a fost caracterizată printr-o fază inițială de eliminare rapidă (timp de înjumătățire al fazei inițiale de 1,5 ore), urmată de o fază de eliminare relativ lentă (timp de înjumătățire al fazei terminale de 30 de ore). Peste 80% din doza administrată a fost recuperată nemodificată în urină, cu excreție minoră în materiile fecale.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale a datelor din studiile clinice, pacienții cu insuficiență renală ușoară (RFG_e între 60 și 89 ml/min/1,73 m²) nu au prezentat niciun impact semnificativ asupra expunerii la trofinetidă în comparație cu pacienții cu funcție renală normală. Pe baza unui studiu privind insuficiența renală la subiecți adulți, insuficiența renală moderată (RFG_e între 30 și 59 ml/min/1,73 m²) crește expunerea (ASC_{0-inf}) la trofinetidă cu aproximativ 80% comparativ cu pacienții cu funcție renală normală cărora li se administrează aceeași doză (vezi pct. 4.2). Efectul insuficienței renale severe (RFG_e între 15 și 29 ml/min/1,73 m²) asupra expunerii la trofinetidă nu a fost investigat.

Insuficiență hepatică

Nu a fost studiată farmacocinetica la pacienții cu insuficiență hepatică. Cu toate acestea, nu se preconizează ca insuficiența hepatică să afecteze expunerea la trofinetidă, deoarece metabolismul hepatic nu este o cale semnificativă de eliminare a trofinetidei (vezi pct. 4.2).

Efectul vârstei, al greutății, al sexului și al etniei

Vârsta nu a avut niciun efect relevant clinic asupra expunerii sistemice la trofinetidă la doza recomandată de trofinetidă. Analizele farmacocinetice populaționale au inclus subiecți cu sindrom Rett (vârsta: 2 până la 4 ani (n=13), >4 până la 12 ani (n=46), >12 până la 17 ani (n=98) și ≥18 ani (n=41)).

Expunerea mediană (ASC_{0-12,ss}) s-a încadrat în valorile țintă (800 până la 1200 μg h/ml) în toate grupele de greutate exceptând subiecții > 100 kg, 71% dintre aceștia având expuneri sub valorile țintă.

Nu s-a observat niciun efect relevant clinic al sexului asupra expunerii sistemice la trofinetidă în analizele farmacocinetice populaționale, care au inclus 196 de subiecți de sex masculin și 259 de subiecți de sex feminin.

Nu s-au observat diferențe relevante clinic în ceea ce privește expunerea sistemică la trofinetidă între subiecții hispanici/latino-americani (n=58) și cei non-hispanici/latino-americani (n=397) în analizele farmacocinetice populaționale.

Studii de interacțiune medicamentoasă

In vitro

Trofinetida inhibă enzimele UGT, UGT1A9, 2B7 și 2B15. Nu se preconizează o inhibare relevantă clinic a UGT.

Nu se preconizează o inhibare a enzimelor CYP450, CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 și 2D6 la concentrații sistemice terapeutice.

Trofinetida este un inhibitor slab al OATP1B1 și OATP1B3. Nu se preconizează o inhibare relevantă clinic a transportorilor OATP1B1 și OATP1B3.

Nu s-a observat nicio inhibare la concentrații sistemice terapeutice asupra gp-P, BCRP, BSEP, OAT1, OAT3 și OCT2.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice se bazează pe studii convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, carcinogenitatea sau toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. În datele non-clinice, expunerea plasmatică (ASC) la cele mai mari doze testate a fost mai mică decât expunerea clinică la om la doza maximă recomandată la om (DMRO) de 12 g de două ori pe zi (24 g/zi).

Carcinogenitate

Un studiu de carcinogenitate efectuat la șoareci transgenici cu administrare orală de trofinetidă timp de 26 de săptămâni nu a evidențiat nicio creștere a incidenței tumorale comparativ cu grupul cu placebo.

Un studiu de carcinogenitate orală cu o durată de 2 ani la șobolani este în curs de desfășurare. Potențialul carcinogen al trofinetidei nu este cunoscut în prezent.

Genotoxicitate

Nu s-au efectuat studii de genotoxicitate în conformitate cu BPL. Totuși, pe baza modificării minime a prolinei metilate, care nu conține o alertă structurală pentru genotoxicitate, și lipsa descoperirilor privind carcinogenitatea într-un studiu desfășurat la șoareci transgenici, se poate concluziona că trofinetida nu are potențial genotoxic.

Fertilitatea

Administrarea orală de trofinetidă la șobolani masculi și femele înainte de împerechere și pe parcursul acesteia, cu continuarea la femele până în ziua 7 a gestației, nu a dus la efecte adverse asupra fertilității sau a funcției de reproducere. Studiile privind fertilitatea la animale pot fi insuficiente pentru a evalua în mod adecvat fertilitatea și riscul asupra funcției de reproducere.

Dezvoltarea embrio-fetală și pre- și postnatală

Administrarea orală de trofinetidă la femelele gestante de iepure, în perioada organogenezei, și la femelele gestante de șobolan pe parcursul organogenezei, al gestației și al perioadei de lactație nu a dus la efecte adverse. Studiile de dezvoltare la animale pot fi insuficiente pentru a evalua în mod adecvat riscul pentru dezvoltare.

Toxicitatea la animalele gestante și în lactație

Studiile la femelele de șobolan aflate în perioada de lactație și femelele gestante au confirmat expunerea maternă la trofinetidă după administrarea orală, expunerea crescând într-o manieră $\geq$ proporțională cu doza, și absența potențialului de acumulare. La femelele gestante de iepure, expunerea sistemică în urma administrării orale a crescut, de asemenea, într-o manieră $\geq$ proporțională cu doza; totuși, s-a observat o acumulare (aproximativ de 4 până la 9 ori) în timpul perioadei de gestație; expunerile la iepuri în general au fost mult mai mici decât expunerile obținute în studiile de toxicitate cu doze repetate la alte specii. Această acumulare pare specifică femelelor gestante de iepure. Studiile la animale pot fi insuficiente pentru a evalua în mod adecvat riscul de toxicitate asupra sarcinii și alăptării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Maltitol (E965)
Parahidroxibenzoat de metil sodic (E219)
Parahidroxibenzoat de propil sodic
Sucraloză (E955)
Roșu Allura AC (E129)
Aromă de căpșuni: arome artificiale, propilenglicol (E1520)
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Compatibilitatea trofinetidei cu sonda G sau portul G al sondelor GJ fabricate din alte materiale decât cele menționate la pct. 6.6 nu a fost stabilită.

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de deschidere

3 ani.

După prima deschidere

Daybu trebuie eliminat după 30 de zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Daybu trebuie păstrat la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.
Capacul de sistem de închidere securizat pentru copii trebuie să fie bine închis.

După prima deschidere

Daybu trebuie păstrat în poziție verticală.

Abaterile de la temperatura ambiantă sunt acceptabile.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon multidoză translucid de polietilenă de înaltă densitate (HDPE) care conține 450 ml soluție orală, cu sistem de închidere securizat pentru copii din polipropilenă albă.

Fiecare ambalaj include 1 flacon de 450 ml de soluție orală Daybu și 2 capace dozatoare (30 ml și 110 ml).

Capacul dozator de 30 ml este gradată de la 5 ml la 30 ml în trepte de 2,5 ml.

Capacul dozator de 110 ml este gradat de la 10 ml la 110 ml în trepte de 10 ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Capacele dozatoare furnizate împreună cu Daybu trebuie eliminate după 30 de zile.

Administrarea prin sondă de nutriție gastrică

- Odată ce doza prescrisă este măsurată utilizând capacul dozator furnizat, extrageți întreaga soluție orală Daybu din capacul dozator folosind o seringă compatibilă cu sonda G sau portul G al sondelor gastrojejunale (GJ).
- Administrați soluția orală în sonda G (12 – 24 fr) sau portul G al sondelor GJ confecționate din silicon și poliuretan de uz medical, conform instrucțiunilor producătorului. A nu se administra prin sondă nazogastrică (NG).
- Spălați sonda G sau portul G al sondelor GJ cu 25 ml de apă după administrarea Daybu.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Acadia Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.

Strawinskylaan 3051

1077 ZX Amsterdam

Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2045/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

PharmaKorell GmbH
Georges-Koehler-Strasse 2
Loerrach 79539
Germania

PharmaKorell GmbH
Schleißheimer Str.373
80935 Munich
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Daybu 200 mg/ml soluție orală
trofinetidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare ml de soluție orală conține trofinetidă 200 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține maltitol (E965), parahidroxibenzoat de metil sodic (E219), parahidroxibenzoat de propil sodic, Roșu Allura AC (E129) și propilenglicol (E1520). Consultați prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție orală

1 flacon de 450 ml soluție orală.

2 capace dozatoare (30 ml și 110 ml).

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru administrare orală sau prin sondă gastrică (G).

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

După prima deschidere, păstrați flaconul în poziție verticală și eliminați-l după 30 de zile.

Data primei deschideri:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.
Păstrați capacul cu sistem de închidere securizat pentru copii bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Acadia Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdam
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2045/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Daybu 200 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**ETICHETĂ FLACON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Daybu 200 mg/ml soluție orală
trofinetidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare ml de soluție orală conține 200 mg trofinetidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține maltitol (E965), parahidroxibenzoat de metil sodic (E219), parahidroxibenzoat de propil sodic, Roșu Allura AC (E129) și propilenglicol (E1520). Consultați prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție orală
450 ml soluție orală

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Numai pentru administrare orală sau prin sondă gastrică (G).
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP
După prima deschidere, păstrați flaconul în poziție verticală și eliminați-l după 30 de zile.
Data primei deschideri:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.
Păstrați capacul cu sistem de închidere securizat pentru copii bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Acadia Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdam
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/26/2045/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Daybu 200 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Daybu 200 mg/ml soluție orală trofinetidă

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră.
- Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Daybu și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Daybu
3. Cum să luați Daybu
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Daybu
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Daybu și pentru ce se utilizează

Daybu conține substanța activă trofinetidă. Acesta se utilizează pentru tratamentul simptomelor neurocomportamentale ale sindromului Rett la adulți și copii cu vârsta de 5 ani și peste.

Sindromul Rett este o afecțiune rară care afectează dezvoltarea cerebrală cauzată de mutații genetice, având ca rezultat dizabilitatea intelectuală și fizică severă. Nu este clar modul în care substanța activă din Daybu, trofinetida, acționează la persoanele cu sindrom Rett.. Aceasta poate ajuta la ameliorarea simptomelor neurocomportamentale ale sindromului Rett, incluzând respirația, mișcările anormale ale mâinilor, comportamentele repetitive, problemele de somn, vocalizările cum ar fi țipetele, râsul, plânsul, gemetele sau sunetele repetitive, expresiile faciale, privirea, dispoziția și comunicarea.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Daybu

Nu luați Daybu

- dacă sunteți/copilul dumneavoastră este alergic la trofinetidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Daybu, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Înainte de inițierea tratamentului cu Daybu, dumneavoastră sau copilul dumneavoastră trebuie să încetați să luați laxative.

În timp ce luați acest medicament, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă:

- **aveți/copilul dumneavoastră are diaree.** Diareea este foarte frecventă la persoanele care iau Daybu (vezi pct. 4), iar tratarea precoce a diareei este importantă. Diareea poate fi uneori severă și poate cauza deshidratare (afecțiune care apare atunci când organismul pierde prea multă apă). Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să beți mai multe lichide sau să luați medicamente antidiareice, după cum este necesar. Dacă aveți/copilul dumneavoastră are diaree severă sau sunteți (este) deshidratat(ă), medicul dumneavoastră poate să reducă doza de Daybu sau să oprească temporar sau definitiv tratamentul.
- **aveți/copilul dumneavoastră are vărsături severe sau dacă vărsăturile apar frecvent.** Vărsăturile reprezintă o reacție adversă foarte frecventă la persoanele care iau Daybu (vezi pct. 4). Tratarea precoce a vărsăturilor este importantă. Uneori, voma poate ajunge în plămâni (aspirație), ceea ce poate cauza o infecție (pneumonie prin aspirare). Dacă aveți/copilul dumneavoastră are vărsături severe sau dacă apar vărsături în pofida administrării de medicamente pentru acestea, medicul dumneavoastră poate reduce doza de Daybu sau poate opri temporar sau permanent tratamentul.
- **scădeți/copilul dumneavoastră scade în greutate.** Medicul dumneavoastră vă poate cere să monitorizați greutatea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră. Medicul poate să reducă doza sau să oprească temporar sau permanent tratamentul dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră scădeți (scade) prea mult în greutate.

Copii

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta sub 5 ani, deoarece nu este recomandată utilizarea acestuia la această grupă de vârstă.

Daybu împreună cu alte medicamente

Înainte de a începe tratamentul, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați / copilul dumneavoastră ia, a luat recent sau s-ar putea să ia orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți/fiica dumneavoastră este gravidă sau alăptați/alăptează, credeți că ați (ar) putea fi gravidă sau intenționați (intenționează) să rămâneți (rămână) gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Dacă sunteți/copilul dumneavoastră este o femeie care poate rămâne gravidă, utilizați o metodă contraceptivă fiabilă în timp ce luați acest medicament.

Dacă rămâneți/fiica dumneavoastră rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Daybu, consultați imediat medicul. Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră nu trebuie să luați (ia) acest medicament în timp ce sunteți (este) însărcinată sau dacă ați (ar) putea rămâne gravidă și nu utilizați (utilizează) metode contraceptive eficiente.

Nu se cunoaște dacă acest medicament trece în laptele matern. Poate exista un risc pentru copil dacă alăptați/fiica dumneavoastră alăptează în timp ce ia acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu este de așteptat ca Daybu să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Daybu conține maltitol

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți sau copilul dumneavoastră are intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Daybu conține propilenglicol

Acest medicament conține 4,9 mg propilenglicol per ml, care este echivalent cu 27,2 mg/kg/zi.

Daybu conține parahidroxibenzoat de metil sodic și parahidroxibenzoat de propil sodic

Poate provoca reacții alergice (chiar întârziate).

Daybu conține Roșu Allura AC

Pot provoca reacții alergice.

Daybu conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Daybu

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Administrarea Daybu:

Doza recomandată de Daybu depinde de greutatea dumneavoastră corporală.

Greutatea pacientului	Doza de Daybu (ml)
între 9 kg și mai puțin de 12 kg	25 ml de două ori pe zi
între 12 kg și mai puțin de 20 kg	30 ml de două ori pe zi
între 20 kg și mai puțin de 35 kg	40 ml de două ori pe zi
între 35 kg și mai puțin de 50 kg	50 ml de două ori pe zi
50 kg sau mai mult	60 ml de două ori pe zi

Luați doza prescrisă de medicul dumneavoastră de două ori pe zi, dimineața și seara, împreună cu sau fără alimente.

Luați acest medicament pe cale orală sau administrați printr-o sondă gastrică (G). Dacă aveți / copilul dumneavoastră are o sondă gastrojejunală (GJ), utilizați portul G pentru a administra acest medicament. Consultați instrucțiunile de mai jos.

După inițierea Daybu, dacă manifestați / copilul dumneavoastră manifestă anumite reacții adverse (vezi pct. 2), medicul dumneavoastră poate reduce doza sau poate opri temporar sau definitiv tratamentul, dacă este necesar.

Persoane cu boli renale

Dacă aveți / copilul dumneavoastră are o boală de rinichi, vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră. Poate fi necesară adaptarea dozei dumneavoastră de Daybu.

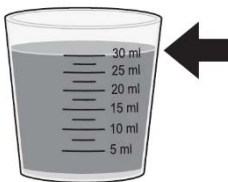
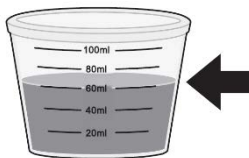
Instrucțiuni de administrare a dozelor

Măsurați doza prescrisă utilizând capacul dozator de 30 ml sau 110 ml furnizat. Nu utilizați un pahar de măsurare de uz casnic.

Vă rugăm să citiți instrucțiunile de mai jos pentru mai multe informații despre cum să pregătiți și să administrați doza corect. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur cum să utilizați capacul dozator.

După ce luați doza prescrisă, clătiți capacul dozator sub jet de apă rece și uscați-l la aer. Păstrați capacul dozator curățat împreună cu flaconul până la următoarea utilizare. Capacele dozatoare trebuie eliminate împreună cu medicamentul la 30 de zile după deschiderea flaconului.

CUM SĂ PREGĂTIȚI DOZA DE SOLUȚIE ORALĂ DAYBU

Înainte de a administra Daybu		
Pasul 1	Scoateți capacul cu sistem de închidere securizat pentru copii apăsând capacul și rotindu-l în sens antiorar.	
Pregătirea unei doze de Daybu		
Pasul 2	Dacă doza prescrisă este de până la 30 ml: Utilizați capacul dozator de 30 ml pentru a măsura volumul corect (ml) de soluție orală	<u>Pentru doza de 30 ml</u> 
	Dacă doza prescrisă este mai mare de 30 ml: Utilizați capacul dozator de 110 ml pentru a măsura volumul corect (ml) de soluție orală	<u>Pentru doza de 60 ml</u> 
Administrarea Daybu		
Pasul 3	Asigurați-vă că beți / copilul dumneavoastră bea toată soluția din capacul dozator. Trebuie să stați / copilul dumneavoastră trebuie să stea în poziție verticală atunci când luați (ia) medicamentul.	
Pasul 4	Închideți flaconul cu capacul cu sistem de închidere securizat pentru copii după fiecare utilizare.	
Pasul 5	Clătiți capacul dozator sub jet de apă rece și uscați-l la aer înainte de următoarea utilizare.	
Eliminarea Daybu		
Pasul 6	Eliminați orice soluție Daybu neutilizată și capacele dozatoare la 30 de zile după prima deschidere a flaconului.	

Administrarea Daybu prin sondă gastrică (G) și portul G al sondelor gastrojejunale (GJ)

Daybu poate fi administrat printr-o sondă G sau printr-un port G al sondelor GJ. Utilizați capacul dozator furnizat împreună cu acest medicament pentru a măsura doza prescrisă. Consultați instrucțiunile de mai sus. Utilizați seringă inclusă în trusa de sonde G și GJ pentru a administra doza, urmând instrucțiunile producătorului. Sonda trebuie spălată cu 25 ml de apă după administrarea medicamentului.

Dacă luați mai mult Daybu decât trebuie

Dacă ați luat / copilul dumneavoastră a luat mai mult Daybu decât v-a prescris medicul dumneavoastră sau ați (a) luat doza înainte de ora programată, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Administrarea unei cantități mai mari de Daybu decât cea prescrisă poate cauza vărsături.

Dacă aveți vărsături în timp ce luați o doză de Daybu

Nu luați altă doză pentru a compensa doza respectivă. Așteptați și luați următoarea doză la ora obișnuită. Sunați-vă medicul dacă vărsăturile nu se opresc.

Dacă uitați să luați Daybu

Dacă ați omis / copilul dumneavoastră a omis o doză de Daybu, săriți peste doza respectivă și luați următoarea doză la ora obișnuită. Nu administrați 2 doze pentru a compensa doza omisă.

Dacă încetați să luați Daybu

Nu încetați să luați Daybu fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul. Este important să luați acest medicament în fiecare zi, atât timp cât vă este prescris / îi este prescris copilului dumneavoastră de către medic.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Diaree
- Vărsături
- Scădere în greutate

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Convulsii
- Iritabilitate
- Poftă de mâncare scăzută

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați / copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Daybu

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C). A nu se congela.

După prima deschidere, păstrați flaconul în poziție verticală și eliminați orice medicament neutilizat după 30 de zile. Devierile la temperatura ambiantă sunt acceptabile.

Păstrați capacul cu sistem de închidere securizat pentru copii bine închis.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că ambalajul este deteriorat sau prezintă semne de modificare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Daybu

Substanța activă este trofinetida. Fiecare ml de soluție orală conține 200 mg de trofinetidă.

Celelalte componente sunt maltitol (E965), parahidroxibenzoat de metil sodic (E219), parahidroxibenzoat de propil sodic, Roșu Allura AC (E129), sucraloză (E955), aromă de căpșuni (arome artificiale, propilenglicol (E1520)), apă purificată.

Cum arată Daybu și conținutul ambalajului

Daybu este o soluție orală de culoare roz până la roșu.

Ambalajul include 1 flacon de 450 ml de soluție orală Daybu și 2 capace dozatoare (30 ml și 110 ml). Capacul dozator de 30 ml este gradată de la 5 ml la 30 ml în trepte de 2,5 ml. Capacul dozator de 110 ml este gradat de la 10 ml la 110 ml în trepte de 10 ml.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Deținătorul autorizației de punere pe piață:
Acadia Pharmaceuticals (Netherlands) B.V.
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdam
Țările de Jos

Fabricantul

PharmaKorell GmbH
Georges-Koehler-Strasse 2
Loerrach 79539
Germania

PharmaKorell GmbH
Schleißheimer Str.373
80935 Munich
Germania

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.