

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Daybu 200 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml peroralne raztopine vsebuje 200 mg trofinetida.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

En ml peroralne raztopine vsebuje 30 mg maltitola, 1,12 mg natrijevega metilparahidroksibenzoata, 0,25 mg natrijevega propilparahidroksibenzoata, 4,9 mg propilenglikola in 0,02 mg barvila alura rdeče AC.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Rožnata do rdeča peroralna raztopina, pH 4.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Daybu je indicirano za zdravljenje nevrolško-vedenjskih simptomov Rettovega sindroma pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih 5 let in več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Trofinetid je treba jemati dvakrat na dan, zjutraj in zvečer, glede na telesno maso bolnika, kot je prikazano v preglednici 1.

Preglednica 1 Priporočeni odmerek trofinetida pri bolnikih, starih 5 let in več

Telesna masa bolnika	Odmerek trofinetida	Prostornina trofinetida
9 kg do manj kot 12 kg	5 g dvakrat na dan	25 ml dvakrat na dan
12 kg do manj kot 20 kg	6 g dvakrat na dan	30 ml dvakrat na dan
20 kg do manj kot 35 kg	8 g dvakrat na dan	40 ml dvakrat na dan
35 kg do manj kot 50 kg	10 g dvakrat na dan	50 ml dvakrat na dan
50 kg ali več	12 g dvakrat na dan	60 ml dvakrat na dan

Nadaljnjo korist zdravljenja je treba redno ocenjevati.

Sprememba odmerka pri izbranih neželenih učinkih

Vpliv zmanjšanja odmerka na učinkovitost trofinetida je negotov. Po zmanjšanju odmerka za obvladovanje neželenih učinkov je treba razmisliti o ponovni uvedbi priporočenega odmerka na podlagi klinične presoje.

Driska

Bolnikom je treba svetovati, naj pred začetkom jemanja trofinetida prenehajo jemati odvajala. Če pride do hude driske ali suma na dehidracijo, je treba razmisliti o prekinitvi, zmanjšanju odmerka ali ukinitvi trofinetida (glejte poglavje 4.4).

Bruhanje

Če se po dajanju trofinetida pojavi bruhanje, se ne sme vzeti dodatnega odmerka. Namesto tega je treba vzeti naslednji načrtovani odmerek. Če je bruhanje hudo ali se pojavi kljub obravnavi z zdravili, je treba razmisliti o prekinitvi, zmanjšanju odmerka ali ukinitvi trofinetida (glejte poglavje 4.4).

Izguba telesne mase

Če pride do znatne izgube telesne mase, je treba razmisliti o prekinitvi, zmanjšanju odmerka ali ukinitvi trofinetida (glejte poglavje 4.4).

Izpuščeni odmerek

Če je odmerek trofinetida izpuščen, ga je treba vzeti čim prej. Če je čas za naslednji odmerek, se izpuščenega odmerka ne sme vzeti. Namesto tega je treba vzeti naslednji načrtovani odmerek. Odmerkov nikoli ne smete podvojiti, da bi nadomestili izpuščeni odmerek.

Posebne populacije

Starejša populacija

Klinične študije trofinetida niso vključevale bolnikov, starih 65 let in več, da bi ugotovili, ali se odzivajo drugače kot mlajši bolniki. Znano je, da se to zdravilo v veliki meri izloča skozi ledvice. Ker je pri starejših bolnikih večja verjetnost, da imajo zmanjšano delovanje ledvic, je morda koristno spremljati delovanje ledvic.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago okvaro ledvic (ocenjena hitrost glomerularne filtracije (eGFR) od 60 do 89 ml/min/1,73 m²) odmerka ni treba prilagajati. Priporočeni odmerek trofinetida za bolnike z zmerno ledvično okvaro (eGFR od 30 do 59 ml/min/1,73 m²) je opisan v preglednici 2:

Preglednica 2 Priporočeni odmerek trofinetida pri bolnikih z zmerno ledvično okvaro

Telesna masa bolnika	Odmerek trofinetida	Prostornina trofinetida
9 kg do manj kot 12 kg	2,5 g dvakrat na dan	12,5 ml dvakrat na dan
12 kg do manj kot 20 kg	3 g dvakrat na dan	15 ml dvakrat na dan
20 kg do manj kot 35 kg	4 g dvakrat na dan	20 ml dvakrat na dan
35 kg do manj kot 50 kg	5 g dvakrat na dan	25 ml dvakrat na dan
50 kg ali več	6 g dvakrat na dan	30 ml dvakrat na dan

Uporaba trofinetida pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (eGFR od 15 do 29 ml/min/1,73 m²) ni priporočljiva (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 5 let, nista bili dokazani (glejte poglavje 5.1).

Odrasli

Učinkovitost in varnost uvedbe zdravljenja s trofinetidom pri bolnikih, starejših od 20 let, še nista bili dokazani. Pri bolnikih, pri katerih je bila dokazana jasna korist zdravljenja, se lahko zdravljenje nadaljuje po 20. letu starosti.

Način uporabe

Zdravilo Daybu je namenjeno za peroralno uporabo ali ga dajemo prek gastične (G) cevke. Lahko se vzame s hrano ali brez nje.

Z merico za odmerjanje (30 ml ali 110 ml), ki je priložena zdravilu, je treba izmeriti ustrezen volumen (ml) peroralne raztopine, ki ustreza predpisanemu odmerku zdravila Daybu.

Celotno vsebino merice za odmerjanje je treba dati peroralno. Po uporabi je treba merico za odmerjanje sprati pod hladno vodo in posušiti na zraku. Očiščeno merico za odmerjanje hranite s plastenko do naslednje uporabe.

Uporaba peroralne raztopine zdravila Daybu prek gastične cevke za hranjenje

Zdravilo Daybu se lahko daje prek gastične (G) cevke; odmerke, ki se dajejo prek gastrojeunalnih cevk (GJ), je treba dajati skozi gastični (G) vhod (glejte poglavje 6.6).

Ne dajajte preko nazogastične (NG) cevke.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Driska

Bolnikom je treba svetovati, naj pred začetkom jemanja trofinetida prenehajo jemati odvajala. Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem s trofinetidom pojavi driska, je treba obravnavati z antidiaroičnim zdravljenjem ter spremljati stanje hidracije in po potrebi povečati vnos peroralnih tekočin. Če pride do hude driske ali suma na dehidracijo, je treba razmisliti o prekinitvi, zmanjšanju odmerka ali ukinitvi trofinetida (glejte poglavje 4.2).

Bruhanje

Bolniki z Rettovim sindromom so izpostavljeni tveganju za aspiracijo in aspiracijsko pljučnico. Po bruhanju so pri bolnikih, ki so se zdravili s trofinetidom, poročali o aspiraciji in aspiracijski pljučnici. Če je bruhanje hudo ali se pojavi kljub obravnavi z zdravili, je treba razmisliti o prekinitvi, zmanjšanju odmerka ali ukinitvi trofinetida (glejte poglavje 4.2).

Izguba telesne mase

Bolnikovo telesno maso je treba spremljati. Če pride do znatne izgube telesne mase, je treba razmisliti o prekinitvi, zmanjšanju odmerka ali ukinitvi trofinetida (glejte poglavje 4.2).

Interakcije z občutljivimi substrati CYP3A4 in/ali P-gp

Priporočljivo je natančno spremljanje pri uporabi trofinetida v kombinaciji s peroralno uporabljenimi substrati, občutljivimi na CYP3A4 in/ali P-gp (npr. ciklosporin, digoksin), za katere lahko majhna sprememba koncentracije substrata v plazmi povzroči resne neželene učinke (glejte poglavje 4.5).

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 30 mg maltitola na ml. Bolniki z redko dedno intoleranco na fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje 4,9 mg propilenglikola na ml.

To zdravilo vsebuje 1,12 mg natrijevega metilparahidroksibenzoata in 0,25 mg natrijevega propilparahidroksibenzoata na ml. Ti pomožni snovi lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

To zdravilo vsebuje barvilo alura rdeče AC. Ta pomožna snov lahko povzroči alergijske reakcije.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv trofinetida na farmakokinetiko drugih zdravil

Trofinetid je šibek zaviralec CYP3A4 in P-gp; zato se lahko plazemske koncentracije substratov CYP3A4 in/ali P-gp povečajo, če se sočasno dajejo s trofinetidom. Klinična študija medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih preiskovancih, ki je ocenila vpliv trofinetida na farmakokinetiko loperamida, substrata CYP3A4 in P-gp, je pokazala, da je sočasno dajanje povzročilo povečanje vrednosti loperamida C_{max} za 1,95-krat in AUC za 1,73-krat.

Priporočljivo je natančno spremljanje pri uporabi trofinetida v kombinaciji s peroralno uporabljenimi substrati, občutljivimi na CYP3A4 in/ali P-gp (npr. ciklosporin, digoksin), za katere lahko majhna sprememba koncentracije substrata v plazmi povzroči resne neželene učinke.

Na podlagi podatkov in vitro ni mogoče izključiti možnosti, da bi trofinetid zaviral MATE1 in MATE2-K, kar lahko poveča koncentracijo substratov MATE1 in MATE2-K v plazmi (npr. metformina).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem uporabljajo učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi trofinetida pri nosečnicah ni. Študije na živalih ne zadostujejo za oceno škodljivega vpliva na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Trofinetida ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo ali pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Ni znano, ali se trofinetid izloča v materino mleko. Ni dovolj podatkov o izločanju trofinetida v živalsko mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti.

Plodnost

Podatkov o vplivu trofinetida na plodnost pri ljudeh ni. Študije na živalih ne zadoščajo za oceno tveganja za plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Trofinetid nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše opažena neželena učinka v študiji ACP-2566-003 (študija 1), 12-tedenski randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, sta bila driska (80,6 %) in bruhanje (26,9 %) (glejte poglavje 4.4).

V študiji 1 in odprtih podaljšanih študijah do 144 tednov je 43,3 % bolnikov prekinilo zdravljenje zaradi neželenih učinkov. Najpogostejši neželeni učinki, ki so povzročili prekinitev zdravljenja, so bili driska (25,8 %), bruhanje (6,7 %), epileptični napadi (2,8 %), izguba telesne mase (2,2 %) in zmanjšan apetit (2,2 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Spodnja preglednica 3 prikazuje neželene učinke pri bolnikih, zdravljenih s trofinetidom, ki so v študiji 1 opredeljeni glede na organske sisteme in pogostnost po MedDRA. Pogostnosti so opredeljene na naslednji način: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Preglednica 3 Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z Rettovim sindromom

Organski sistemi po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje		razdražljivost
Bolezni živčevja		epileptični napad ^a
Bolezni prebavil	driska bruhanje ^b	
Preiskave	izguba telesne mase	

^a Vključuje delni epileptični napad

^b Vključuje podrigavanje

Opis izbranih neželenih učinkov

Driska

Driska se je v študiji 1 pojavila pri 80,6 % bolnikov, zdravljenih s trofinetidom. Povprečni začetek driske je bil 7 dni, povprečno trajanje pa 51 dni. Resnost driske je bila blaga v 52 % primerov, zmerna v 45,3 % primerov in huda v 2,7 % primerov. V študiji 1 in odprtih podaljšanih študijah je imelo 53,3 % bolnikov vztrajno drisko ali ponovitev po razrešitvi kljub prekinitvi odmerka, zmanjšanju odmerka ali sočasnemu zdravljenju z antidiareti.

Bruhanje

Bruhanje se je v študiji 1 pojavilo pri 26,9 % bolnikov, zdravljenih s trofinetidom. Povprečni začetek bruhanja je bil 20 dni, povprečno trajanje pa 26 dni. Resnost bruhanja je bila blaga v 72 % primerov, zmerna v 24 % primerov in huda v 4 % primerov. V študiji 1 in odprtih podaljšanih študijah je pri 36,4 % bolnikov prišlo do ponovnega bruhanja po razrešitvi.

Izguba telesne mase

V študiji 1 je 12,9 % bolnikov, zdravljenih s trofinetidom, izgubilo več kot 7 % telesne mase od izhodišča v primerjavi s 4,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Epileptični napad

V študiji 1 so o epileptičnem napadu poročali pri 8,6 % bolnikov, zdravljenih s trofinetidom, pri 6,4 % bolnikov, zdravljenih s placebom, pa so poročali o epileptičnem napadu ali delnih napadih. Resnost napadov je bila blaga pri 37,5 % bolnikov, zdravljenih s trofinetidom, in zmerna pri 62,5 % bolnikov, zdravljenih s trofinetidom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Znaki in simptomi

V kliničnih študijah je bilo največje poročano preveliko odmerjanje dvakrat večje od priporočenega odmerka. En bolnik v študiji 1 v razponu telesne mase med 35 kg in 50 kg je prejel dvojni večerni odmerek in poročal o bruhanju, povezanem s tem prevelikim odmerkom.

Obvladovanje prevelikega odmerjanja

Če pride do prevelikega odmerjanja ali obstaja sum na to, je treba bolnika skrbno spremljati glede znakov ali simptomov neželenih učinkov in po potrebi nuditi podporno zdravljenje.

Za preveliko odmerjanje trofinetida ni priporočljiv noben poseben antidot.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na živčevje, oznaka ATC: N07XX24

Mehanizem delovanja

Trofinetid je sintetični analog *N*-terminalnega tripeptida insulinu podobnega rastnega faktorja 1. Natančen molekularni mehanizem aktivnosti trofinetida pri zdravljenju nevrološko-vedenjskih simptomov Rettovega sindroma ni znan.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost trofinetida za zdravljenje nevrološko-vedenjskih simptomov Rettovega sindroma so ocenili v študiji ACP-2566-003 (študija 1), 12-tedenski randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, pri bolnicah (N = 187) z Rettovim sindromom, starih od 5 do 20 let. Povprečna starost je bila 10,9 leta (razpon od 5 do 20 let). Približno polovica preiskovank (58,2 %) je bila v starostni kategoriji od 5 do < 12 let, 24,5 % v kategoriji od 12 do < 17 let in 17,4 % v kategoriji ≥ 17 let. Povprečna telesna masa je bila 29,7 kg (razpon od 13 do 78 kg).

Bolnice so bile randomizirane za 12-tedensko prejemanje trofinetida (N = 93) ali ustreznega placeba (N = 94). Odmerek trofinetida je temeljil na telesni masi bolnice, da bi dosegli podobno izpostavljenost pri vseh bolnicah (poglavje 4.2).

Sočasni primarni merili učinkovitosti sta bili sprememba od izhodišča po 12 tednih zdravljenja v skupni oceni vprašalnika o vedenju pri Rettovem sindromu (RSBQ) in ocena kliničnega globalnega vtisa o izboljšanju (CGI-I). RSBQ je ocenjevalna lestvica s 45 točkami, ki jo izpolni skrbnik, ki ocenjuje vrsto simptomov Rettovega sindroma (dihanje, gibanje rok ali stereotipija, ponavljajoče se vedenje, vedenje ponoči, vokalizacija, izrazi na obrazu, strmenje in razpoloženje). Vsaka točka je ocenjena kot 0 (ne drži), 1 (nekoliko ali včasih drži) ali 2 (zelo drži ali pogosto drži), z najvišjo možno oceno 90 točk. Nižji rezultati odražajo manjšo resnost znakov in simptomov Rettovega sindroma. Elementi skupne ocene RSBQ so združeni v 8 podlestvica za splošno razpoloženje, težave z dihanjem, vedenje rok, ponavljajočo se obrazno mimiko, zibanje telesa/brezizrazni obraz, vedenje ponoči, strah/tesnoba, hojo/stoj in sedem negrupiranih elementov. CGI-I ocenjujejo zdravniki (z uporabo sidr, specifičnih za Rettov sindrom), da ocenijo, ali se je bolnik izboljšal ali poslabšal na 7-stopenjski lestvici (od 1 = zelo izboljšal do 7 = veliko slabši), pri čemer zmanjšanje rezultata kaže na izboljšanje.

Ključni sekundarni opazovani dogodek je bila sprememba od izhodišča do 12. tedna na podlagi lestvice komunikacije in simbolnega vedenja za profil razvoja dojenčka/malčka – sestavljena socialna ocena (CSBS-DP-IT Social). Lestvica CSBS-DP-IT ocenjuje komunikacijske in predjezikovne spretnosti pri majhnih otrocih in starejših otrocih z razvojnim zaostankom. Lestvica CSBS-DP-IT Social ima 13 elementov z možnim rezultatom med 0 in 26. Sestavljena socialna ocena ovrednoti različne načine neverbalne komunikacije, ki jih običajno uporabljajo bolniki z Rettovim sindromom, povečanje ocene pa kaže na izboljšanje.

Zdravljenje s trofinetidom je pokazalo statistično pomembno izboljšanje v primerjavi s placebom pri sočasnih primarnih merilih učinkovitosti, spremembi skupne ocene RSBQ od izhodišča in CGI-I v 12. tednu (preglednica 4 in slika 1). V 12. tednu so opazili statistično pomembno razliko v primerjavi s placebom pri sestavljeni socialni oceni CSBS-DP-IT-Social.

Preglednica 4 Povzetek rezultatov učinkovitosti za bolnike, ki so zaključili študijo 1

		Povprečna izhodiščna ocena (SE)	Povprečna ocena 12. tedna (SE)	Povprečje LS sprememba od izhodišča do 12. tedna (SE)	Razlika v zdravljenju s trofinetidom/placebom, povprečje LS (95-odstotni IZ)
RSBQ	Trofinetid	43,7 (1,21)	39,9 (1,38)	-4,9 (0,94)	-3,1 (-5,7; -0,6)
	Placebo	44,5 (1,26)	42,8 (1,42)	-1,7 (0,90)	
CGI-I	Trofinetid	--	3,5 (0,08)	--	-0,3 (-0,5; -0,1)
	Placebo	--	3,8 (0,06)		
CSBS-DP-IT-Social	Trofinetid	8,7 (0,35)	8,9 (0,44)	-0,1 (0,26)	1,0
	Placebo	8,8 (0,34)	7,5 (0,33)	-1,1 (0,25)	

IZ = interval zaupanja; povprečje LS = povprečje najmanjših kvadratov; SE = standardna napaka

Od 187 bolnikov je bilo 82 % (n = 154) vključenih v odprto podaljšano študijo (OLE) in so prejeli trofinetid do 40 tednov. 54 % bolnikov (n = 84) je zaključilo študijo OLE.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij s trofinetidom pri bolnikih, mlajših od 2 let, z Rettovim sindromom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2). Za bolnike, stare od 2 do 4 let, so na voljo omejeni podatki.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Linearnost/nelinearnost

Trofinetid kaže linearno kinetiko brez časovnega ali od odmerka odvisnega učinka na farmakokinetične parametre. Sistemska izpostavljenost trofinetidu je bila sorazmerna z odmerkom v celotnem razponu kliničnih odmerkov (do 12 g na dan). Po dajanju večkratnih odmerkov je bilo kopičenje, ki so ga opazili, minimalno ali ga ni bilo.

Preglednica 5 Povzetek farmakokinetičnih parametrov trofinetida v stanju dinamičnega ravnovesja, kot je ocenjeno iz populacijskih farmakokinetičnih modelov pri celotni populaciji z Rettovim sindromom

Priporočeni odmerki^a	C_{max} (µg/ml)	t_{max} (h)	AUC_τ (µg•h/ml)
5 g dvakrat na dan (N = 3)	203,1	1,71	1108,3
6 g dvakrat na dan (N = 23)	161,1	1,97	966,5
8 g dvakrat na dan (N = 41)	156,8	1,98	926,5
10 g dvakrat na dan (N = 21)	146,3	2,17	933,3
12 g dvakrat na dan (N = 7)	143,9	2,03	853,0

^a Priporočeni odmerek: dvakrat na dan, zjutraj in zvečer, glede na telesno maso bolnika.

Absorpcija

Čas do največje koncentracije zdravila (t_{max}) je približno 2 do 3 ure po dajanju. Na podlagi študije masnega ravnovesja se je vsaj 84 % danega odmerka absorbiralo po peroralnem dajanju 12 g trofinetida.

Porazdelitev

Po peroralni uporabi je bil navidezni volumen porazdelitve trofinetida približno 60 l. Vezava na trofinetidne beljakovine v človeški plazmi je manjša od 6 %.

Biotransformacija

Trofinetid se bistveno ne presnavlja z encimi CYP450 ali UGT. Jetrna presnova ni pomembna pot izločanja trofinetida.

Izločanje

Za izločanje peroralno danega trofinetida pri ljudeh je bila značilna začetna faza hitrega izločanja (razpolovni čas začetne faze 1,5 ure), ki ji je sledila relativno počasna faza izločanja (razpolovni čas končne faze 30 ur). Več kot 80 % danega odmerka se je nespremenjenega izločila z urinom, z manjšim izločanjem z blatom.

Posebne populacije

Okvara ledvic

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize podatkov kliničnih preskušanj bolniki z blago okvaro ledvic (eGFR od 60 do 89 ml/min/1,73 m²) niso izkazali pomembnega vpliva na izpostavljenost trofinetidu v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Na podlagi študije okvare ledvic pri odraslih preiskovancih vpliv zmerne okvare ledvic (eGFR od 30 do 59 ml/min/1,73 m²) poveča izpostavljenost (AUC_{0-inf}) trofinetidu za približno 80 % v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic, ki so prejeli enak odmerek (glejte poglavje 4.2). Vpliv hude okvare ledvic (eGFR od 15 do 29 ml/min/1,73 m²) na izpostavljenost trofinetidu ni bil raziskan.

Okvara jeter

Farmakokinetika pri bolnikih z okvaro jeter ni bila raziskana. Vendar pa ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na izpostavljenost trofinetidu, ker presnova jeter ni pomembna pot izločanja trofinetida (glejte poglavje 4.2).

Vpliv starosti, telesne mase, spola in etnične pripadnosti

Starost ni klinično pomembno vplivala na sistemsko izpostavljenost trofinetidu pri priporočenem odmerku trofinetida. Populacijske farmakokinetične analize so vključevale preiskovance z Rettovim sindromom (starost: od 2 do 4 leta (n = 13), > 4 do 12 let (n = 46), > 12 do 17 let (n = 98) in ≥ 18 let (n = 41)).

Mediana izpostavljenost (AUC_{0-12,ss}) je bila znotraj ciljnega območja (od 800 do 1200 µg h/ml) v vseh težnostnih skupinah, razen pri osebah > 100 kg, kjer je bilo 71 % izpostavljenosti pod ciljnimi območjem.

V populacijskih farmakokinetičnih analizah, ki so vključevale 196 moških in 259 žensk, niso opazili klinično pomembnega učinka spola na sistemsko izpostavljenost trofinetidu.

V populacijskih farmakokinetičnih analizah niso bile ugotovljene klinično pomembne razlike v sistemski izpostavljenosti trofinetidu med hispanskimi/latinoameriški (n = 58) in nehispanskimi/nelatioameriški (n = 397) preiskovanci.

Študije medsebojnega delovanja zdravil

In vitro

Trofinetid zavira encime UGT, UGT1A9, 2B7 in 2B15. Klinično pomembnega zaviranja UGT ni pričakovati.

Pri terapevtskih sistemskih koncentracijah ni pričakovati zaviranja encimov CYP450, CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 in 2D6.

Trofinetid je šibek zaviralec OATP1B1 in OATP1B3. Klinično pomembnega zaviranja prenašalcev OATP1B1 in OATP1B3 ni pričakovati.

Pri terapevtskih sistemskih koncentracijah P-gp, BCRP, BSEP, OAT1, OAT3 in OCT2 niso opazili zaviranja.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki so na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, kancerogenega potenciala, vpliva na razmnoževanje in razvoj. V nekliničnih podatkih je bila plazemska izpostavljenost (AUC) pri najvišjih preizkušanih odmerkih manjša od klinične izpostavljenosti pri ljudeh pri najvišjem priporočenem odmerku za ljudi (MRHD) 12 g dvakrat dnevno (24 g/dan).

Kancerogenost

Študija kancerogenosti pri transgenih miših, ki so 26 tednov prejemale trofinetid peroralno, ni pokazala povečanja pojavnosti tumorjev v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo.

V teku je 2-letna študija rakotvornosti pri podganah. Kancerogeni potencial trofinetida trenutno ni znan.

Genotoksičnost

Študije genotoksičnosti, skladne z dobro laboratorijsko prakso (GLP), niso bile izvedene. Vendar pa lahko na podlagi minimalne modifikacije metiliranega prolina, ki ne vsebuje strukturnega opozorila za genotoksičnost, in odsotnosti ugotovitev o kancerogenosti v študiji na transgenih miših sklepamo, da trofinetid nima genotoksičnega potenciala.

Plodnost

Peroralno dajanje trofinetida samcem in samicam podgan pred in med parjenjem ter nadaljevanje dajanja samicam do 7. dne brejosti ni imelo nobenih škodljivih učinkov na plodnost ali reproduktivno funkcijo. Študije plodnosti živali morda ne zadostujejo za ustrezno oceno plodnosti in reproduktivnega tveganja.

Razvoj zarodka in ploda ter pred- in poporodni razvoj

Peroralno dajanje trofinetida brejim kunčjim samicam v obdobju organogeneze in brejim podganam med organogenezo, brejostjo in laktacijo ni povzročilo nobenih neželenih učinkov. Študije razvoja na živalih morda ne zadostujejo za ustrezno oceno razvojnega tveganja.

Toksičnost pri brejih živalih in živalih v laktaciji

Študije na podganah v laktaciji in brejih podganah so potrdile izpostavljenost mater trofinetidu po peroralnem dajanju, pri čemer se je izpostavljenost povečevala sorazmerno z odmerkom, brez potenciala za kopičenje. Pri brejih kunčjih samicah se je sistemska izpostavljenost po peroralnem dajanju prav tako povečevala sorazmerno z odmerkom, vendar je bila med brejostjo opazna akumulacija (približno 4- do 9-kratna); izpostavljenost kuncev je bila na splošno precej nižja od izpostavljenosti, pridobljene v študijah toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri drugih vrstah. Takšno kopičenje se zdi specifično za breje kunčje samice. Študije na živalih morda ne zadostujejo za ustrezno oceno tveganja za toksičnost pri brejih živalih in živalih v laktaciji.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

maltitol (E965)
natrijev metilparahidroksibenzoat (E219)
natrijev propilparahidroksibenzoat
sukraloza (E955)
barvilo alura rdeče AC (E129)
aroma jagode: umetne arome, propilenglikol (E1520)
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

Združljivost trofinetida z gastrično (G) cevko ali gastričnim (G) vhodom GJ-cevk iz drugih materialov razen tistih, ki so navedeni v poglavju 6.6, ni bila ugotovljena.

6.3 Rok uporabnosti

Pred odpiranjem

3 leta

Po prvem odprtju

Zdravilo Daybu je treba zavreči po 30 dneh.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo Daybu shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.
Za otroke varna zaporka mora biti tesno zaprta.

Po prvem odprtju

Zdravilo Daybu hranite v pokončnem položaju.

Nihanja do sobne temperature so omogočena.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prosojna večodmerna plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE), ki vsebuje 450 ml peroralne raztopine z belo polipropilensko za otroke varno zaporko.

Eno pakiranje vsebuje 1 plastenko s 450 ml peroralne raztopine zdravila Daybu in 2 merici za odmerjanje (30 ml in 110 ml).

30-mililitrska merica je graduirana od 5 ml do 30 ml po korakih 2,5 ml.

110-mililitrska merica je graduirana od 10 ml do 110 ml po korakih 10 ml.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Merice, ki so priložene zdravilu Daybu, po 30 dneh zavrzite.

Uporaba preko cevke za enteralno hranjenje

- Ko je predpisani odmerek izmerjen s priloženo merico, vzemite vso peroralno raztopino zdravila Daybu iz merice z brizgo, združljivo z gastrično (G) cevko ali gastričnim (G) vhodom gastrojejunalnih (GJ) cevk.
- Peroralno raztopino dajte v gastrično (G) cevko (velikost 12–24 F) ali gastrični (G) vhod GJ-cevk, izdelanih iz medicinskega silikona in poliuretana, v skladu z navodili proizvajalca. Ne dajajte preko nazogastrične (NG) cevke.
- Gastrično (G) cevko ali gastrični (G) vhod GJ-cevk po uporabi zdravila Daybu izperite s 25 ml vode.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/26/2045/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

PharmaKorell GmbH
Georges-Koehler-Strasse 2
Loerrach 79539
Nemčija

PharmaKorell GmbH
Schleißheimer Str.373
80935 Munich
Nemčija

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Daybu 200 mg/ml peroralna raztopina
trofinetid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml peroralne raztopine vsebuje 200 mg trofinetida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje maltitol (E965), natrijev metilparahidroksibenzoat (E219), natrijev propilparahidroksibenzoat, barvilo alura rdeče AC (E129) in propilenglikol (E1520). Za več informacij in opozorila glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna raztopina
1 plastenka s 450 ml peroralne raztopine.
2 merici (30 ml in 110 ml).

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za peroralno uporabo ali dajanje prek gastrične (G) cevke.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Po prvem odprtju plastenko hranite pokonci in jo zavrzite po 30 dneh.
Datum prvega odprtja:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.
Za otroke varna zaporka naj bo tesno zaprta.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2045/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Daybu 200 mg/ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA ZA PLASTENKO****1. IME ZDRAVILA**

Daybu 200 mg/ml peroralna raztopina
trofinetid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En ml peroralne raztopine vsebuje 200 mg trofinetida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje maltitol (E965), natrijev metilparahidroksibenzoat (E219), natrijev propilparahidroksibenzoat, barvilo alura rdeče AC (E129) in propilenglikol (E1520). Za več informacij in opozorila glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna raztopina
450 ml peroralna raztopina

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Samo za peroralno uporabo ali dajanje prek gastrične (G) cevke.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP
Po prvem odprtju plastenko hranite pokonci in jo zavrzite po 30 dneh.
Datum prvega odprtja:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.
Za otroke varna zaporka naj bo tesno zaprta.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/26/2045/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Daybu 200 mg/ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Daybu 200 mg/ml peroralna raztopina trofinetid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno ali vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim ali tistim vašega otroka.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Daybu in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Daybu
3. Kako jemati zdravilo Daybu
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Daybu
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Daybu in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Daybu vsebuje učinkovino trofinetid. Uporablja se za zdravljenje nevrološko-vedenjskih simptomov Rettovega sindroma pri odraslih in otrocih, starih 5 let in več.

Rettov sindrom je redko stanje, ki vpliva na razvoj možganov in ki ga povzročajo genske mutacije, kar ima za posledico hudo duševno in telesno invalidnost. Delovanje učinkovine v zdravilu Daybu, trofinetida, pri ljudeh z Rettovim sindromom ni jasno. Pomaga lahko izboljšati nevrološko-vedenjske simptome Rettovega sindroma, kar vključuje dihanje, nenormalne gibe rok, ponavljajoče se vedenje, težave s spanjem, vokalizacijo, kot so kričanje, smejanje, jok, stokanje ali ponavljajoči se zvoki, izraze na obrazu, strmenje, razpoloženje in komunikacijo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Daybu

Ne jemljite zdravila Daybu

- če ste vi ali vaš otrok alergični na trofinetid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Daybu se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Daybu morate vi ali vaš otrok prenehati jemati odvajala.

Med jemanjem tega zdravila se morate posvetovati z zdravnikom, če:

- **imate vi ali vaš otrok drisko.** Driska je zelo pogosta pri ljudeh, ki jemljejo zdravilo Daybu (glejte poglavje 4), zato je zgodnje zdravljenje driske pomembno. Driska je včasih lahko huda in lahko povzroči dehidracijo (stanje, ki se pojavi, ko telo izgubi preveč vode). Zdravnik vam lahko po potrebi priporoči pitje več tekočin ali jemanje zdravil proti driski. Če imate vi ali vaš otrok hudo drisko ali ste dehidrirani, lahko zdravnik odmerek zdravila Daybu zmanjša ali začasno ali trajno prekine zdravljenje.
- **vi ali vaš otrok močno bruha ali če bruha pogosto.** Bruhanje je zelo pogost neželeni učinek pri ljudeh, ki jemljejo zdravilo Daybu (glejte poglavje 4). Zgodnje zdravljenje bruhanja je pomembno. Včasih lahko vsebina izbruhane snovi zaide v pljuča (aspiracija), kar lahko povzroči okužbo (aspiracijska pljučnica). Če vi ali vaš otrok močno bruha ali če se bruhanje pojavi kljub jemanju ustreznega zdravila, lahko zdravnik odmerek zdravila Daybu zmanjša ali začasno ali trajno prekine zdravljenje.
- **vi ali vaš otrok izgublja telesno maso.** Zdravnik vas bo morda prosil, da spremljate svojo ali otrokovo telesno maso. Zdravnik lahko zmanjša odmerek ali začasno ali trajno prekine zdravljenje, če ste vi ali vaš otrok izgubili preveč telesne mase.

Otroci

Tega zdravila ne smete dajati otrokom, mlajšim od 5 let, saj njegova uporaba v tej starostni skupini ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo Daybu

Pred začetkom zdravljenja obvestite zdravnika ali farmacevta, če vi ali vaš otrok jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste vi ali vaš otrok noseči ali dojite, menite, da bi vi ali vaš otrok lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.

Če ste vi ali vaš otrok ženska, ki bi lahko zanosila, med jemanjem tega zdravila uporabite zanesljivo metodo kontracepcije.

Če vi ali vaš otrok zanosite med jemanjem zdravila Daybu, se takoj posvetujte z zdravnikom. Vi ali vaš otrok ne smete jemati tega zdravila med nosečnostjo ali v primeru, da bi lahko zanosili in ne uporabljate učinkovite kontracepcije.

Ni znano, ali to zdravilo prehaja v materino mleko. Lahko obstaja tveganje za vašega dojenčka, če vi ali vaš otrok med jemanjem tega zdravila dojite.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovati, da bi zdravilo Daybu vplivalo na vašo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev.

Zdravilo Daybu vsebuje maltitol

Če vam je zdravnik povedal, da vi ali vaš otrok ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Daybu vsebuje propilenglikol

To zdravilo vsebuje 4,9 mg propilenglikola na ml, kar ustreza 27,2 mg/kg/dan.

Zdravilo Daybu vsebuje natrijev metilparahidroksibenzoat in natrijev propilparahidroksibenzoat

Lahko povzroči alergijske reakcije (lahko zapoznele).

Zdravilo Daybu vsebuje barvilo alura rdeče AC

Lahko povzroči alergijske reakcije.

Zdravilo Daybu vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako jemati zdravilo Daybu

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Ob jemanju zdravila Daybu:

Priporočeni odmerek zdravila Daybu je odvisen od vaše telesne mase.

Telesna masa bolnika	Odmerjanje zdravila Daybu (ml)
9 kg do manj kot 12 kg	25 ml dvakrat na dan
12 kg do manj kot 20 kg	30 ml dvakrat na dan
20 kg do manj kot 35 kg	40 ml dvakrat na dan
35 kg do manj kot 50 kg	50 ml dvakrat na dan
50 kg ali več	60 ml dvakrat na dan

Vzemite odmerek, ki vam ga je predpisal zdravnik, dvakrat na dan, zjutraj in zvečer, bodisi s hrano ali brez nje.

To zdravilo zaužijte ali pa ga boste prejeli skozi gastrično (G) cevko. Če imate vi ali vaš otrok gastrojeunalno (GJ) cevko, za dajanje tega zdravila uporabite gastrični (G) vhod. Glejte navodila spodaj.

Če se po začetku zdravljenja z zdravilom Daybu pri vas ali vašem otroku pojavijo določeni neželeni učinki (glejte poglavje 2), vam lahko zdravnik odmerek začasno ali trajno zmanjša ali po potrebi prekine zdravljenje.

Osebe z ledvično boleznijo

Če imate vi ali vaš otrok ledvično bolezen, se posvetujte z zdravnikom. Vaš odmerek zdravila Daybu bo morda treba prilagoditi.

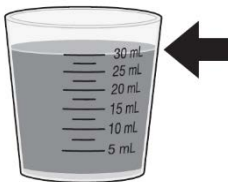
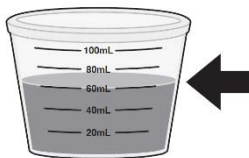
Navodila za odmerjanje

Predpisani odmerek izmerite s priloženo 30-mililitrsko ali 110-mililitrsko merico. Ne uporabljajte gospodinjske merice.

Za več informacij o tem, kako pravilno pripraviti in dati odmerek, preberite spodnja navodila. Če ste glede uporabe merice negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Po jemanju predpisanega odmerka merico izperite pod hladno vodo in posušite na zraku. Očiščeno merico za odmerjanje hranite s plastenko do naslednje uporabe. Merice je treba zavreči z zdravilom 30 dni po odprtju plastenke.

KAKO PRIPRAVITI ODMEREK PERORALNE RAZTOPINE ZDRAVILA DAYBU

Pred dajanjem zdravila Daybu		
1. korak	Odstranite za otroke varno zaporko, tako da jo pritisnete navzdol in zavrtite v nasprotni smeri urinega kazalca.	
Priprava odmerka zdravila Daybu		
2. korak	Če je predpisani odmerek do 30 ml: Uporabite 30-mililitrsko merico za izmerjenje pravilne količine (ml) peroralne raztopine.	<u>Za 30-mililitrski odmerek</u> 
	Če je predpisani odmerek večji od 30 ml: Uporabite 100-mililitrsko merico za izmerjenje pravilne količine (ml) peroralne raztopine.	<u>Za 60-mililitrski odmerek</u> 
Dajanje zdravila Daybu		
3. korak	Poskrbite, da vi ali vaš otrok popijete vso raztopino iz merice. Med jemanjem zdravila morate vi ali vaš otrok sedeti pokonci.	
4. korak	Plastenko po vsaki uporabi zaprite z za otroke varno zaporko.	
5. korak	Pred naslednjo uporabo merico izperite pod hladno vodo in posušite na zraku.	
Zavrženje zdravila Daybu		
6. korak	Neuporabljeno raztopino zdravila Daybu in merici zavržite 30 dni po prvem odprtju plastenke.	

Dajanje zdravila Daybu skozi gastrično (G) cevko in gastrični (G) vhod gastrojejunalnih (GJ) cevk

Zdravilo Daybu se lahko daje skozi gastrično (G) cevko ali gastrični (G) vhod GJ-cevk. Za merjenje predpisane odmerka uporabite merico, ki je priložena temu zdravilu. Glejte navodila zgoraj. Za dajanje odmerka uporabite brizgo, ki je vključena v komplet gastrične (G) cevke in GJ-cevk, v skladu z navodili proizvajalca. Cevko je treba po dajanju zdravila sprati s 25 ml vode.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Daybu, kot bi smeli

Če ste vi ali vaš otrok vzeli več zdravila Daybu, kot vam je predpisal zdravnik, ali če ste vzeli odmerek, preden je bil načrtovan, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Če ste vzeli več zdravila Daybu, kot je predpisano, lahko pride do bruhanja.

Če med jemanjem odmerka zdravila Daybu bruhat

Ne vzemite še enega odmerka, da bi nadomestili ta odmerek. Počakajte in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Pokličite zdravnika, če se bruhanje ne ustavi.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Daybu

Če ste vi ali vaš otrok izpustili odmerek zdravila Daybu, preskočite ta odmerek in vzemite naslednji odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dveh odmerkov, da bi nadomestili izpuščen odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Daybu

Ne prenehajte jemati zdravila Daybu, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom ali farmacevtom. Pomembno je, da to zdravilo jemljete vsak dan, dokler ga zdravnik predpiše vam ali vašemu otroku.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- driska
- bruhanje
- izguba telesne mase

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- epileptični napad
- razdražljivost
- zmanjšan apetit

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Daybu

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Po prvem odprtju plastenko shranite pokonci in po 30 dneh zavržite neuporabljeno zdravilo. Nihanja do sobne temperature so omogočena.

Za otroke varna zaporka naj bo tesno zaprta.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je pakiranje poškodovano ali kaže znake nedovoljenega poseganja.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Daybu

Učinkovina je trofinetid. En ml peroralne raztopine vsebuje 200 mg trofinetida.

Druge sestavine so maltitol (E965), natrijev metilparahidroksibenzoat (E219), natrijev propilparahidroksibenzoat, barvilo alura rdeče AC (E129), sukraloza (E955), aroma jagode (umetne arome, propilenglikol (E1520)), prečiščena voda.

Izgled zdravila Daybu in vsebina pakiranja

Zdravilo Daybu je rožnata do rdeča peroralna raztopina.

Pakiranje vključuje 1 plastenko s 450 ml peroralne raztopine zdravila Daybu in 2 merici (30 ml in 110 ml). 30-mililitrska merica je graduirana od 5 ml do 30 ml po korakih 2,5 ml. 110-mililitrska merica je graduirana od 10 ml do 110 ml po korakih 10 ml.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:
Acadia Pharmaceuticals (Nizozemska) B.V.
Strawinskylaan 3051
1077 ZX Amsterdam
Nizozemska

Proizvajalec

PharmaKorell GmbH
Georges-Koehler-Strasse 2
Loerrach 79539
Nemčija

PharmaKorell GmbH
Schleißheimer Str.373
80935 Munich
Nemčija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.