▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt Działania niepożądane.

Nazwa produktu leczniczego i postać farmaceutyczna

Daybu 200 mg/ml roztwór doustny. Roztwór doustny w kolorze od różowego do czerwonego, pH 4.

Skład jakościowy i ilościowy

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 200 mg trofinetydu. Substancja pomocnicza (substancje pomocnicze) o znanym działaniu Każdy ml roztworu doustnego zawiera 30 mg maltytolu, 1,12 mg metylu parahydroksybenzoesanu sodowy, 0,25 mg propylu parahydroksybenzoesanu sodowy, 4,9 mg glikolu propylenowego i 0,02 mg czerwieni Allura AC.

Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Daybu jest wskazany do stosowania w leczeniu objawów neurobehawioralnych zespołu Retta u dorosłych i dzieci w wieku 5 lat i starszych.

Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie Trofinetyd należy przyjmować dwa razy na dobę, rano i wieczorem, w dawce określonej na podstawie masy ciała pacjenta, jak pokazano poniżej. Zalecane dawkowanie trofinetydu u pacjentów w wieku 5 lat i starszych Masa ciała pacjenta/Dawka trofinetydu/ Objętość trofinetydu 9 kg do mniej niż 12 kg/5 g dwa razy na dobę/25 ml dwa razy na dobę; 12 kg do mniej niż 20 kg/6 g dwa razy na dobę/30 ml dwa razy na dobę; 20 kg do mniej niż 35 kg/8 g dwa razy na dobę/40 ml dwa razy na dobę; 35 kg do mniej niż 50 kg/10 g dwa razy na dobę/50 ml dwa razy na dobę; 50 kg lub więcej/12 g dwa razy na dobę/60 ml dwa razy na dobę. Należy regularnie oceniać, czy leczenie nadal przynosi korzyści. *Modyfikacja dawki w przypadku wybranych działań niepożądanych* Wpływ zmniejszenia dawki na skuteczność trofinetydu jest niejasny. Po zmniejszeniu dawki w celu leczenia działań niepożądanych należy rozważyć przywrócenie zalecanej dawki, na podstawie oceny klinicznej. *Biegunka* Pacjentom należy zalecić przerwanie przyjmowania środków przeczyszczających przed rozpoczęciem stosowania trofinetydu. W razie wystąpienia ciężkiej biegunki lub podejrzenia odwodnienia należy rozważyć przerwanie podawania, zmniejszenie dawki lub odstawienie trofinetydu (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). *Wymioty* W razie wystąpienia wymiotów po podaniu trofinetydu nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Zamiast tego należy przyjąć następną zaplanowaną dawkę. Należy rozważyć przerwanie podawania, zmniejszenie dawki lub odstawienie trofinetydu, jeśli wymioty są ciężkie lub wystepują pomimo zastosowania leczenia (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). *Utrata masy ciała* W razie wystąpienia znaczącej utraty masy ciała należy rozważyć przerwanie podawania, zmniejszenie dawki lub odstawienie trofinetydu (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). *Pominięcie dawki* W razie pominięcia dawki trofinetydu należy ją przyjąć jak najszybciej. Jeżeli nadszedł czas przyjęcia kolejnej dawki, nie należy przyjmować pominiętej dawki. Zamiast tego należy przyjąć następną zaplanowaną dawkę. W żadnym wypadku nie należy przyjmować podwójnej dawki w celu uzupełnienia pominiętej dawki. *Szczególne grupy pacjentów* *Pacjenci w podeszłym wieku* Badania kliniczne dotyczące trofinetydu nie obejmowały pacjentów w wieku 65 lat i starszych, nie ustalono, czy odpowiadają oni na leczenie inaczej niż pacjenci w młodszym wieku. Wiadomo, że ten produkt leczniczy jest głównie wydalany przez nerki. Ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku występuje większe prawdopodobieństwo pogorszenia czynności nerek, monitorowanie czynności nerek może być u nich przydatne. *Zaburzenia czynności wątroby* Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. *Zaburzenia czynności nerek* Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] od 60 do 89 ml/min/1,73 $m^{2)}$. Zalecane dawkowanie trofinetydu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 30 do 59 ml/min/1,73 m^2) opisano poniżej. Zalecane dawkowanie trofinetydu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek Masa ciała pacjenta/Dawka trofinetydu/Objętość trofinetydu. 9 kg do mniej niż 12 kg/2,5 g dwa razy na dobę/12,5 ml dwa razy na dobę; 12 kg do mniej niż 20 kg/3 g dwa razy na dobę/15 ml dwa razy na dobę; 20 kg do mniej niż 35 kg/4 g dwa razy na dobę/20 ml dwa razy na dobę; 35 kg do mniej niż 50 kg/5 g dwa razy na dobę/25 ml dwa razy na dobę; 50 kg lub więcej/6 g dwa razy na dobę/30 ml dwa razy na dobę. Nie zaleca się podawania trofinetydu pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR od 15 do 29 ml/min/1,73 $m^{2)}$. *Dzieci i młodzież* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci w wieku poniżej 5 lat. *Dorośli* Nie określono dotychczas

skuteczności ani bezpieczeństwa rozpoczęcia leczenia trofinetydem u pacjentów w wieku powyżej 20 lat. W przypadku pacjentów, u których wykazano wyraźne korzyści z leczenia, leczenie można kontynuować po 20. roku życia. Sposób podawania Produkt leczniczy Daybu jest przeznaczony do podania doustnego lub przez zgłębnik żołądkowy (G). Można go przyjmować z posiłkiem lub bez. Używając miarki do odmierzania dawki (30 ml lub 110 ml) dostarczonej z produktem leczniczym, należy odmierzyć odpowiednią objętość (ml) roztworu doustnego odpowiadającą przepisanej dawce produktu leczniczego Daybu. Całą zawartość miarki do odmierzania dawki należy podać doustnie. Po podaniu należy przepłukać miarkę do odmierzania dawki pod bieżącą zimną wodą i pozostawić do wyschnięcia na powietrzu. Oczyszczoną miarkę do odmierzania dawki należy przechowywać razem z butelką do następnego użycia. *Podawanie roztworu doustnego leku Daybu przez zgłębnik do żywienia żołądkowego* Produkt leczniczy Daybu można podawać przez zgłębnik żołądkowy (G); dawki podawane przez zgłębniki żołądkowo-jelitowe (GJ) należy podawać przez port G. Nie podawać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (NG).

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Biegunka Pacjentom należy zalecić przerwanie przyjmowania środków przeczyszczających przed rozpoczęciem stosowania trofinetydu. Pacjentów, u których wystąpi biegunka podczas leczenia trofinetydem, należy leczyć za pomocą leków przeciwbiegunkowych i monitorować pod kątem stanu nawodnienia i w razie potrzeby zwiększyć ilość płynów doustnych. W razie wystąpienia ciężkiej biegunki lub podejrzenia odwodnienia należy rozważyć przerwanie podawania, zmniejszenie dawki lub odstawienie trofinetydu (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). Wymioty Pacjenci z zespołem Retta są narażeni na ryzyko aspiracji treści do dróg oddechowych i zachłystowego zapalenia płuc. U pacjentów otrzymujących trofinetyd zgłaszano przypadki aspiracji treści do dróg oddechowych i zachłystowego zapalenia płuc po wymiotach. Należy rozważyć przerwanie, zmniejszenie dawki lub odstawienie trofinetydu, jeśli wymioty są ciężkie lub występują mimo zastosowania leczenia (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). Utrata masy ciała Należy monitorować masę ciała pacjenta. W razie wystąpienia znaczącej utraty masy ciała należy rozważyć przerwanie podawania, zmniejszenie dawki lub odstawienie trofinetydu (patrz punkt Dawkowanie i sposób podawania). Interakcje z wrażliwymi substratami CYP3A4 i/lub P-gp Zaleca się ścisłe monitorowanie, gdy trofinetyd jest stosowany w skojarzeniu z podawanymi doustnie wrażliwymi substratami CYP3A4 i/lub P-gp (np. cyklosporyną, digoksyną), w przypadku których niewielka zmiana stężenia substratu w osoczu może prowadzić do poważnych działań niepożądanych. Substancje pomocnicze o znanym działaniu Ten produkt leczniczy zawiera 30 mg maltytolu w każdym ml. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy. Ten produkt leczniczy zawiera 4,9 mg glikolu propylenowego w każdym ml. Ten produkt leczniczy zawiera 1,12 mg metylu parahydroksybenzoesanu sodowego i 0,25 mg propylu parahydroksybenzoesanu sodowego w każdym ml. Te substancje pomocnicze mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego). Ten produkt leczniczy zawiera czerwień Allura AC. Ta substancja pomocnicza może powodować reakcje alergiczne. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu".

Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi w 12-tygodniowym, randomizowanym badaniu ACP-2566-003 (Badanie 1), prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, były biegunka (80,6%) i wymioty (26,9%) (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). W Badaniu 1 i badaniach kontynuacyjnych prowadzonych metodą otwartej próby trwających do 144 tygodni 43,3% pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do przerwania leczenia były biegunka (25,8%), wymioty (6,7%), napady drgawkowe (2,8%), utrata masy ciała (2,2%) i zmniejszenie apetytu (2,2%). Zestawienie działań niepożądanych Poniżej podano działania niepożądane u pacjentów otrzymujących trofinetyd, stwierdzone w Badaniu 1 przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz grupy częstości występowania. Częstość występowania definiuje się w następujący sposób: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10). Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z zespołem Retta *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania* Często: Zmniejszenie apetytu; *Zaburzenia psychiczne* Często: Drażliwość; *Zaburzenia układu nerwowego* Często: Napady drgawkowe[a]; *Zaburzenia żołądka i jelit* Bardzo często: Biegunka, Wymioty[b]; *Badania diagnostyczne* Bardzo często: Utrata masy ciała. [a] w tym

napady częściowe. [b] w tym odruchy wymiotne. Opis wybranych działań niepożądanych *Biegunka* Biegunka wystąpiła u 80,6% pacjentów otrzymujących trofinetyd w Badaniu 1. Średni czas początku wystąpienia biegunki wynosił 7 dni, a średni czas trwania wynosił 51 dni. Nasilenie biegunki było łagodne w 52% przypadków, umiarkowane w 45,3% przypadków, a ciężkie w 2,7% przypadków. W Badaniu 1 i badaniach kontynuacyjnych prowadzonych metodą otwartej próby u 53,3% pacjentów wystąpiła albo uporczywa biegunka lub nawrót po ustąpieniu mimo przerwania dawkowania, zmniejszenia dawki lub jednoczesnego leczenia przeciwbiegunkowego. *Wymioty* Wymioty wystąpiły u 26,9% pacjentów otrzymujących trofinetyd w Badaniu 1. Średni czas początku wystąpienia wymiotów wynosił 20 dni, a średni czas trwania wynosił 26 dni. Nasilenie wymiotów było łagodne w 72% przypadków, umiarkowane w 24% przypadków, a ciężkie w 4% przypadków. W Badaniu 1 i badaniach kontynuacyjnych prowadzonych metodą otwartej próby u 36,4% pacjentów po ustąpieniu objawów wystąpił nawrót wymiotów. *Utrata masy ciała* W Badaniu 1 u 12,9% pacjentów otrzymujących trofinetydem doszło do utraty masy ciała o ponad 7% względem punktu wyjściowego w porównaniu z 4,7% u pacjentów otrzymujących placebo. *Napady drgawkowe* W Badaniu 1. napady drgawkowe zgłoszono u 8,6% pacjentów otrzymujących trofinetyd, a u 6,4% pacjentów otrzymujących placebo zgłoszono napad drgawkowy lub częściowy napad drgawkowy. Nasilenie napadów drgawkowych było łagodne u 37,5% i umiarkowane u 62,5% pacjentów otrzymujących trofinetyd. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 30, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl. **Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** Acadia Pharmaceuticals (Netherlands) B.V., Strawinskylaan 3051, 1077 ZX, Amsterdam, Holandia. **Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Komisję Europejską:** EU/1/26/2045/001. **Kategoria dostępności:** Rp – produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.