



Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Daybu 200 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 200 mg Trofinetid.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 30 mg Maltitol, 1,12 mg Natriummethyl-4-hydroxybenzoat, 0,25 mg Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat, 4,9 mg Propylenglycol und 0,02 mg Allurarot AC.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Rosa bis rote Lösung zum Einnehmen, pH-Wert 4.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Daybu wird angewendet für die Behandlung neurologisch bedingter Verhaltenssymptome des Rett-Syndroms bei Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen ab 5 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Trofinetid wird zweimal täglich morgens und abends entsprechend dem Körpergewicht des Patienten eingenommen, wie in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1 Empfohlene Dosis von Trofinetid bei Patienten ab 5 Jahren

Körpergewicht des Patienten	Trofinetid-Dosis	Trofinetid-Volumen
9 kg bis unter 12 kg	5 g zweimal täglich	25 ml zweimal täglich
12 kg bis unter 20 kg	6 g zweimal täglich	30 ml zweimal täglich
20 kg bis unter 35 kg	8 g zweimal täglich	40 ml zweimal täglich
35 kg bis unter 50 kg	10 g zweimal täglich	50 ml zweimal täglich
50 kg oder mehr	12 g zweimal täglich	60 ml zweimal täglich

Der weitere Nutzen der Behandlung sollte regelmäßig neu bewertet werden.

Dosisanpassung für ausgewählte Nebenwirkungen

Die Auswirkungen einer Dosisreduktion auf die Wirksamkeit von Trofinetid sind unklar. Nach einer Dosisreduktion zur Behandlung von Nebenwirkungen sollte die Wiederaufnahme der empfohlenen Dosis nach klinischem Ermessen in Betracht gezogen werden.

Diarrhö

Die Patienten sollten angewiesen werden, die Einnahme von Abführmitteln zu beenden, bevor sie mit der Einnahme von Trofinetid beginnen. Eine Unterbrechung, eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Trofinetid ist in Betracht zu ziehen, wenn schwere Diarrhö auftritt oder eine Dehydratation vermutet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Erbrechen

Wenn nach der Verabreichung von Trofinetid Erbrechen auftritt, sollte keine zusätzliche Dosis eingenommen werden. Stattdessen soll die nächste Dosis wie geplant eingenommen werden. Eine Unterbrechung, eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Trofinetid ist in Betracht zu ziehen, wenn das Erbrechen schwer ist oder trotz medizinischer Behandlung auftritt (siehe Abschnitt 4.4).

Gewichtsverlust

Eine Unterbrechung, eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Trofinetid ist in Betracht zu ziehen, wenn ein ausgeprägter Gewichtsverlust auftritt (siehe Abschnitt 4.4).

Ausgelassene Dosis

Wenn eine Dosis Trofinetid ausgelassen wird, ist sie so bald wie möglich nachzuholen. Wenn es bereits Zeit für die nächste Dosis ist, soll die ausgelassene Dosis nicht nachgeholt werden. Stattdessen soll die nächste Dosis wie geplant eingenommen werden. Die Dosen dürfen niemals verdoppelt werden, um eine ausgelassene Dosis nachzuholen.

Besondere PatientengruppenÄltere Patienten

Klinische Studien zu Trofinetid umfassten keine Patienten ab 65 Jahren und sagen daher nichts darüber aus, ob sie anders ansprechen als jüngere Patienten. Es ist bekannt, dass dieses Arzneimittel im Wesentlichen über die Niere ausgeschieden wird. Da ältere Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit eine verminderte Nierenfunktion haben, kann es sinnvoll sein, die Nierenfunktion zu überwachen.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] 60 bis 89 ml/min/1,73 m²) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die empfohlene Dosierung von Trofinetid für Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 30 bis 59 ml/min/1,73 m²) ist in Tabelle 2 beschrieben:

Tabelle 2 Empfohlene Dosis von Trofinetid bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung

Körpergewicht des Patienten	Trofinetid-Dosis	Trofinetid-Volumen
9 kg bis unter 12 kg	2,5 g zweimal täglich	12,5 ml zweimal täglich
12 kg bis unter 20 kg	3 g zweimal täglich	15 ml zweimal täglich
20 kg bis unter 35 kg	4 g zweimal täglich	20 ml zweimal täglich
35 kg bis unter 50 kg	5 g zweimal täglich	25 ml zweimal täglich
50 kg oder mehr	6 g zweimal täglich	30 ml zweimal täglich

Die Verabreichung von Trofinetid an Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m²) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 5 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Erwachsene

Die Wirksamkeit und Sicherheit des Beginns einer Behandlung mit Trofinetid bei Patienten über 20 Jahren ist noch nicht erwiesen. Bei Patienten, bei denen ein Nutzen der Behandlung eindeutig nachgewiesen ist, kann die Behandlung über das Alter von 20 Jahren hinaus fortgesetzt werden.

Art der Anwendung

Daybu ist zum Einnehmen oder zur Verabreichung über eine Ernährungssonde (G-Sonde) bestimmt. Es kann sowohl zu den Mahlzeiten als auch außerhalb der Mahlzeiten eingenommen werden.

Das entsprechende Volumen (ml) der Lösung zum Einnehmen, das der verschriebenen Dosis von Daybu entspricht, wird mit einem Dosierbecher (30 ml oder 110 ml), der mit dem Arzneimittel geliefert wird, gemessen.

Der gesamte Inhalt des Dosierbechers wird oral verabreicht. Nach der Verabreichung sollte der Dosierbecher unter fließendem kaltem Wasser gespült und an der Luft getrocknet werden. Bewahren Sie den gereinigten Dosierbecher bis zur nächsten Verwendung bei der Flasche auf.

Verabreichung von Daybu Lösung zum Einnehmen über eine Ernährungssonde

Daybu kann über eine G-Sonde verabreicht werden; Dosen, die über GJ-Sonden verabreicht werden, müssen über den G-Port verabreicht werden (siehe Abschnitt 6.6).

Nicht über eine nasogastrale (NG) Sonde verabreichen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungDiarrhö

Die Patienten sollten angewiesen werden, die Einnahme von Abführmitteln zu beenden, bevor sie mit der Einnahme von Trofinetid beginnen. Patienten, bei denen während der Behandlung mit Trofinetid Diarrhö auftritt, sollten Antidiarrhoika erhalten, der Flüssigkeitsstatus sollte überwacht werden und die orale Flüssigkeitszufuhr bei Bedarf erhöht werden. Eine Unterbrechung, eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Trofinetid ist in Betracht zu ziehen, wenn schwere Diarrhö auftritt oder eine Dehydratation vermutet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Erbrechen

Patienten mit Rett-Syndrom haben ein Risiko für Aspiration und Aspirationspneumonie. Bei Patienten, die mit Trofinetid behandelt wurden, wurden Aspiration und Aspirationspneumonie nach Erbrechen berichtet. Eine Unterbrechung, eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Trofinetid ist in Betracht zu ziehen, wenn das Erbrechen schwer ist oder trotz medizinischer Behandlung auftritt (siehe Abschnitt 4.2).

Gewichtsverlust

Das Gewicht des Patienten sollte überwacht werden. Eine Unterbrechung, eine Dosisreduktion oder ein Absetzen von Trofinetid ist in Betracht zu ziehen, wenn ein ausgeprägter Gewichtsverlust auftritt (siehe Abschnitt 4.2).

Wechselwirkungen mit sensitiven CYP3A4- und/oder P-gp-Substraten

Eine engmaschige Überwachung wird empfohlen, wenn Trofinetid in Kombination mit oral verabreichten CYP3A4- und/oder P-gp-sensitiven Substraten (z. B. Ciclosporin, Digoxin) angewendet wird, bei denen eine kleine Veränderung der Substratplasmakonzentration zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 30 mg Maltitol pro ml. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält 4,9 mg Propylenglycol pro ml.

Dieses Arzneimittel enthält 1,12 mg Natriummethyl-4-Hydroxybenzoesäure und 0,25 mg Natriumpropyl-4-Hydroxybenzoesäure pro ml. Diese Bestandteile können allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält Allurarot AC. Dieser Bestandteil kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Trofinetid auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Trofinetid ist ein schwacher Inhibitor von CYP3A4 und P-gp. Dies kann dazu führen, dass die Plasmakonzentrationen von CYP3A4- und/oder P-gp-Substraten erhöht sind, wenn sie zur gleichen Zeit wie Trofinetid verabreicht werden. Eine klinische Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen bei gesunden Teilnehmern, in der die Wirkung von Trofinetid auf die Pharmakokinetik von Loperamid, einem Substrat von sowohl CYP3A4 als auch P-gp, beurteilt wurde, zeigte, dass die gleichzeitige Verabreichung zu einem Anstieg der Loperamid- C_{max} um das 1,95fache und der AUC um das 1,73fache führte.

Eine engmaschige Überwachung wird empfohlen, wenn Trofinetid in Kombination mit oral verabreichten CYP3A4- und/oder P-gp-sensitiven Substraten (z. B. Ciclosporin, Digoxin) angewendet wird, bei denen eine kleine Veränderung der Substratplasmakonzentration zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen kann.

Basierend auf *In-vitro*-Daten kann nicht ausgeschlossen werden, dass Trofinetid MATE1 und MATE2-K hemmt, was die Plasmakonzentration von MATE1- und MATE2-K-Substraten (z. B. Metformin) erhöhen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Trofinetid bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Trofinetid während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Trofinetid in die Muttermilch übergeht. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Trofinetid in die Tiermilch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Fertilität

Es liegen keine Humandaten zu den Auswirkungen von Trofinetid auf die Fertilität vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf ein Fertilitätsrisiko vor (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Trofinetid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen in ACP-2566-003 (Studie 1), einer 12-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie, waren Diarrhö (80,6 %) und Erbrechen (26,9 %) (siehe Abschnitt 4.4).

In Studie 1 und unverblindeten Verlängerungsstudien bis zu 144 Wochen brachen 43,3 % der Patienten die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zum Abbruch führten, waren Diarrhö (25,8 %), Erbrechen (6,7 %), Krampfanfälle (2,8 %), Gewichtsverlust (2,2 %) und verminderter Appetit (2,2 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3 unten zeigt die in Studie 1 bei mit Trofinetid behandelten Patienten festgestellten Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeitsgruppe. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Tabelle 3 Nebenwirkungen, die bei Patienten mit Rett-Syndrom gemeldet wurden

MedDRA-Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetit vermindert
Psychiatrische Erkrankungen		Reizbarkeit
Erkrankungen des Nervensystems		Krampfanfall ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhö Erbrechen ^b	
Untersuchungen	Gewichtsverlust	

^a Umfasst partielle Anfälle

^b Einschließlich Brechreiz

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Diarrhö

In Studie 1 trat Diarrhö bei 80,6 % der mit Trofinetid behandelten Patienten auf. Die Diarrhö begann im Mittel nach 7 Tagen und hatte eine mittlere Dauer von 51 Tagen. Der Schweregrad der Diarrhö war in 52 % der Fälle leicht, in 45,3 % der Fälle mittelschwer und in 2,7 % der Fälle schwer. In Studie 1 und unverblindeten Verlängerungsstudien hatten 53,3 % der Patienten trotz Dosisunterbrechungen, Dosisreduktionen oder begleitender Antidiarrhoika-Therapie entweder anhaltende Diarrhö oder wieder auftretende Diarrhö nach Abklingen.

Erbrechen

Erbrechen trat in Studie 1 bei 26,9 % der mit Trofinetid behandelten Patienten auf. Das Erbrechen begann im Mittel nach 20 Tagen und hatte eine mittlere Dauer von 26 Tagen. Der Schweregrad des Erbrechens war in 72 % der Fälle leicht, in 24 % der Fälle mittelschwer und in 4 % der Fälle schwer. In Studie 1 und unverblindeten Verlängerungsstudien trat bei 36,4 % der Patienten nach dem Abklingen erneut Erbrechen auf.

Gewichtsverlust

In Studie 1 trat bei 12,9 % der mit Trofinetid behandelten Patienten ein Gewichtsverlust von mehr als 7 % gegenüber dem Ausgangswert auf, verglichen mit 4,7 % der Patienten, die Placebo erhielten.

Krampfanfall

Krampfanfälle wurden in Studie 1 bei 8,6 % der mit Trofinetid behandelten Patienten berichtet, bei 6,4 % der mit Placebo behandelten Patienten wurden generalisierte oder fokale Krampfanfälle berichtet. Der Schweregrad der Krampfanfälle war bei 37,5 % der mit Trofinetid behandelten Patienten leicht und bei 62,5 % der mit Trofinetid behandelten Patienten mittelschwer.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

In klinischen Studien war die höchste berichtete Überdosis das Doppelte der empfohlenen Dosis. Ein Patient in Studie 1 im Gewichtsbereich 35 kg bis 50 kg erhielt eine doppelte Abenddosis und berichtete, dass mit dieser Überdosis Erbrechen verbunden war.

Maßnahmen bei Überdosierung

Wenn eine Überdosierung erfolgt oder vermutet wird, sollte der Patient engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und gegebenenfalls eine unterstützende Behandlung angeboten werden.

Für eine Überdosierung von Trofinetid wird kein spezifisches Antidot empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das Nervensystem, ATC-Code: N07XX24

Wirkmechanismus

Trofinetid ist ein synthetisches Analogon des N-terminalen Tripeptids des Insulin-like Growth-Factor 1. Der genaue molekulare Wirkmechanismus von Trofinetid in der Behandlung neurologisch bedingter Verhaltenssymptome des Rett-Syndroms ist jedoch nicht bekannt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Trofinetid zur Behandlung neurologisch bedingter Verhaltenssymptome des Rett-Syndroms wurde in Studie ACP-2566-003 (Studie 1), einer 12-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei weiblichen Patienten (N = 187) mit Rett-Syndrom im Alter von 5 bis 20 Jahren untersucht. Das Durchschnittsalter betrug insgesamt 10,9 Jahre (Spanne 5 bis 20 Jahre). Etwa die Hälfte der Teilnehmer (58,2 %) gehörten der Alterskategorie von 5 bis < 12 Jahren, 24,5 % der Kategorie von 12 bis < 17 Jahren und 17,4 % der Kategorie von ≥ 17 Jahren an. Das mittlere Körpergewicht betrug 29,7 kg (Spanne 13 bis 78 kg).

Die Patienten wurden randomisiert und erhielten 12 Wochen lang Trofinetid (N = 93) oder ein entsprechendes Placebo (N = 94). Die Trofinetid-Dosis basierte auf dem Gewicht des Patienten, um bei allen Patienten eine vergleichbare Exposition zu erreichen (Abschnitt 4.2).

Die beiden co-primären Messkriterien für die Wirksamkeit waren die Veränderung bei den Gesamtscores des Rett-Syndrom-Verhaltensfragebogens (RSBQ) und des *Clinical Global Impression-Improvement-Scores* (CGI-I) gegenüber dem Ausgangswert nach 12 Behandlungswochen. Der RSBQ ist eine 45-Punkte-Bewertungsskala, die von den Betreuern auszufüllen ist und eine Reihe von Symptomen des Rett-Syndroms bewertet (Atmen, Handbewegungen oder repetitive Bewegungen und Verhaltensweisen, nachts vorherrschende Verhaltensweisen, Sprache und stimmliche Äußerungen, Gesichtsausdrücke, Blickverhalten und Stimmung). Jedes dieser Elemente wird mit 0 (nicht zutreffend), 1 (etwas oder manchmal zutreffend) oder 2 (sehr zutreffend oder oft zutreffend) bewertet, mit einer maximal möglichen Punktzahl von 90 Punkten. Niedrigere Scores spiegeln eine geringere Schwere der Anzeichen und Symptome des Rett-Syndroms wider. Die Elemente des RSBQ-Gesamtscores sind in 8 Subskalen für allgemeine Stimmung, Atembeschwerden, Handbewegungen, repetitive Gesichtsbewegungen, Körperschaukeln/ausdrucksloses Gesicht, nachts vorherrschende Verhaltensweisen, Furcht/Angst, Gehen/Stehen und sieben nicht gruppierte Elemente unterteilt. Der CGI-I wird von Ärzten (anhand von für das Rett-Syndrom adaptierten Bewertungsskalen) ermittelt, um zu beurteilen, ob sich ein Patient auf einer 7-Punkte-Skala (1 = sehr stark verbessert auf 7 = sehr stark verschlechtert) verbessert oder verschlechtert hat, wobei eine Abnahme des Scores auf eine Verbesserung hindeutet.

Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die Veränderung des *Communication and Symbolic Behaviour Scales Development Profile Infant-Toddler Checklist – Social Composite Score* (CSBS-DP-IT Social) von Studienbeginn bis Woche 12. Die CSBS-DP-IT-Checkliste bewertet die Kommunikation und vorsprachlichen Kompetenzen bei Kleinkindern und älteren Kindern mit Entwicklungsverzögerung. Der CSBS-DP-IT Social umfasst 13 Punkte mit einem möglichen Score zwischen 0 und 26. Der *Social Composite Score* bewertet eine Reihe von nonverbalen Kommunikationsmodalitäten, die häufig von Patienten mit Rett-Syndrom verwendet werden, und ein Anstieg des Scores deutet auf eine Verbesserung hin.

Die Behandlung mit Trofinetid zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung im Vergleich zu Placebo bei den co-primären Wirksamkeitsendpunkten, der Veränderung des RSBQ-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert und des CGI-I-Scores in Woche 12 (Tabelle 4 und Abbildung 1). Beim CSBS-DP-IT-Social Composite Score wurde in Woche 12 ein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Placebo beobachtet.

Tabelle 4 Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse für Patienten, die Studie 1 abschlossen

		Mittlerer Ausgangs-Score (SE)	Mittlerer Woche-12-Score (SE)	LSM-Veränderung von Studienbeginn bis Woche 12 (SE)	Trofinetid-Placebo-Behandlungsunterschied, LSM (95 %-KI)
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)	

KI = Konfidenzintervall, LSM = Kleinstquadrat-Mittelwert (*least-squares mean*), SE = Standardfehler (*standard error*)

Von 187 Patienten wurden 82 % (n = 154) in eine unverblindete Verlängerungsstudie (OLE, *open-label extension*) aufgenommen und erhielten Trofinetid für bis zu 40 Wochen. 54 % der Patienten (n = 84) schlossen die OLE-Studie ab.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit Trofinetid bei Patienten unter 2 Jahren mit Rett-Syndrom gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen). Für Patienten im Alter von 2 bis 4 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Linearität/Nicht-Linearität

Trofinetid zeigt eine lineare Kinetik ohne zeit- oder dosisabhängige Wirkung auf pharmakokinetische Parameter. Die systemische Exposition gegenüber Trofinetid war über den klinischen Dosisbereich (bis zu 12 g täglich) hinweg dosisproportional. Nach Mehrfachgabe wurde eine minimale bis keine Akkumulation beobachtet.

Tabelle 5 Zusammenfassung der pharmakokinetischen *Steady-State*-Parameter von Trofinetid, geschätzt anhand von populationspharmakokinetischen Modellen in der Gesamtpopulation mit Rett-Syndrom

Empfohlene Dosis ^a	C _{max} (µg/ml)	t _{max} (h)	AUC _t (µg·h/ml)
5 g zweimal täglich (N = 3)	203,1	1,71	1 108,3
6 g zweimal täglich (N = 23)	161,1	1,97	966,5
8 g zweimal täglich (N = 41)	156,8	1,98	926,5
10 g zweimal täglich (N = 21)	146,3	2,17	933,3
12 g zweimal täglich (N = 7)	143,9	2,03	853,0

^a Empfohlene Dosierung: zweimal täglich, morgens und abends, je nach Körpergewicht des Patienten.

Resorption

Die Zeit bis zur maximalen Wirkstoffkonzentration (t_{max}) beträgt etwa 2 bis 3 Stunden nach der Verabreichung. Basierend auf der Massenbilanzstudie wurden nach oraler Verabreichung von 12 g Trofinetid mindestens 84 % der verabreichten Dosis resorbiert.

Verteilung

Nach oraler Verabreichung betrug das scheinbare Verteilungsvolumen von Trofinetid etwa 60 l. Die Trofinetid-Proteinbindung im menschlichen Plasma beträgt weniger als 6 %.

Biotransformation

Trofinetid wird nicht signifikant durch CYP450- oder UGT-Enzyme metabolisiert. Der hepatische Metabolismus ist kein signifikanter Weg der Ausscheidung von Trofinetid.

Elimination

Die Elimination von oral verabreichtem Trofinetid bei Menschen war durch eine anfängliche schnelle Eliminationsphase (Halbwertszeit der Anfangsphase 1,5 Stunden) gekennzeichnet, gefolgt von einer relativ langsamen Eliminationsphase (Halbwertszeit der Endphase 30 Stunden). Mehr als 80 % der verabreichten Dosis wurden unverändert im Urin wiedergefunden, mit geringer Ausscheidung im Stuhl.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Basierend auf der pharmakokinetischen Populationsanalyse klinischer Studiendaten zeigten sich bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (eGFR 60 bis 89 ml/min/1,73 m²) keine signifikanten Auswirkungen auf die Trofinetid-Exposition im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion. Basierend auf einer Studie zur Nierenfunktionsstörung bei erwachsenen Studienteilnehmern erhöht eine mittelschwere Nierenfunktionsstörung (eGFR 30 bis 59 ml/min/1,73 m²) die Trofinetid-Exposition (AUC_{0-inf}) um etwa 80 % im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion, welche dieselbe Dosis erhalten (siehe Abschnitt 4.2). Die Wirkung einer schweren Nierenfunktionsstörung (eGFR 15 bis 29 ml/min/1,73 m²) auf die Trofinetid-Exposition wurde nicht untersucht.

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik bei Patienten mit Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Es wird jedoch nicht erwartet, dass sich eine Leberfunktionsstörung auf die Trofinetid-Exposition auswirkt, da der hepatische Metabolismus kein signifikanter Weg der Trofinetid-Elimination ist (siehe Abschnitt 4.2).

Auswirkung von Alter, Gewicht, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit

Das Alter hatte keine klinisch relevante Wirkung auf die systemische Trofinetid-Exposition in der empfohlenen Dosis von Trofinetid. Die pharmakokinetischen Populationsanalysen umfassten Patienten mit Rett-Syndrom (Alter: 2 bis 4 Jahre (n = 13), > 4 bis 12 Jahre (n = 46), > 12 bis 17 Jahre (n = 98) und ≥ 18 Jahre (n = 41)).

Die mediane Exposition (AUC_{0-12,ss}) lag in allen Gewichtsgruppen im Zielbereich (800 bis 1200 µg h/ml) außer bei Personen mit mehr als 100 kg, von denen 71 % eine Exposition unterhalb des Zielbereichs verzeichneten.

In pharmakokinetischen Populationsanalysen, die 196 männliche und 259 weibliche Patienten umfassten, wurde keine klinisch relevante Auswirkung des Geschlechts auf die systemische Trofinetid-Exposition beobachtet.

In populationspharmakokinetischen Analysen wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der systemischen Trofinetid-Exposition zwischen hispanischen/latino (n = 58) und nicht-hispanischen/latino (n = 397) Patienten beobachtet.

Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen

In vitro

Trofinetid hemmt UGT-Enzyme, UGT1A9, 2B7 und 2B15. Es ist keine klinisch relevante Hemmung von UGT zu erwarten.

Bei therapeutischen systemischen Konzentrationen ist keine Hemmung der CYP450-Enzyme CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 und 2D6 zu erwarten.

Trofinetid ist ein schwacher Inhibitor von OATP1B1 und OATP1B3. Es wird keine klinisch relevante Hemmung von OATP1B1- und OATP1B3-Transportern erwartet.

Bei therapeutischen systemischen Konzentrationen wurde keine Hemmung von P-gp, BCRP, BSEP, OAT1, OAT3 und OCT2 beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten basieren auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, zum kanzerogenen Potential oder zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität. In den präklinischen Daten war die Plasmaexposition (AUC) bei der höchsten untersuchten Dosis geringer als jene bei Menschen bei der maximal empfohlenen humanen Dosis (*maximum recommended human dose* [MRHD]) von 12 g zweimal täglich (24 g/Tag).

Karzinogenität

Eine Karzinogenitätsstudie an transgenen Mäusen mit oraler Verabreichung von Trofinetid über 26 Wochen zeigte keine Zunahme der Tumorzinzidenz im Vergleich zur Placebo-Gruppe.

Eine zweijährige orale Karzinogenitätsstudie an Ratten läuft. Das karzinogene Potential von Trofinetid ist derzeit nicht bekannt.

Genotoxizität

Es wurden keine GLP-konformen Studien zur Genotoxizität durchgeführt. Aufgrund der minimalen Modifikation des methylierten Prolins, die keinen strukturellen Hinweis auf Genotoxizität enthält, sowie des Fehlens von Hinweisen auf Karzinogenität in der Studie an transgenen Mäusen kann jedoch geschlossen werden, dass Trofinetid kein genotoxisches Potential aufweist.

Fertilität

Die orale Verabreichung von Trofinetid an männliche und weibliche Ratten vor und während der Paarung und danach an weibliche Tiere bis zum 7. Gestationstag führte zu keinen unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität oder die Fortpflanzungsfähigkeit. Studien zur Fertilität bei Tieren reichen eventuell nicht aus, um die Fertilität und das Reproduktionsrisiko angemessen zu beurteilen.

Embryofetale und prä- und postnatale Entwicklung

Die orale Verabreichung von Trofinetid an trächtige Kaninchen während der Organogenese und an trächtige Ratten während der Organogenese, Trächtigkeit und Laktation führte zu keinen unerwünschten Wirkungen. Entwicklungsstudien bei Tieren reichen eventuell nicht aus, um das Entwicklungsrisiko angemessen zu beurteilen.

Toxizität bei trächtigen und laktierenden Tieren

Studien an laktierenden und trächtigen Ratten bestätigten die Trofinetid-Exposition der Mutter nach oraler Verabreichung, wobei die Exposition dosisproportional oder stärker anstieg, und das Fehlen eines Akkumulationspotentials. Bei trächtigen Kaninchen stieg die systemische Exposition nach oraler Verabreichung ebenfalls mindestens dosisproportional an, jedoch wurde während der Gestationszeit eine Akkumulation (ca. 4- bis 9-fach) beobachtet; die Expositionen der Kaninchen waren insgesamt viel niedriger als die Expositionen, die in Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung bei den anderen Spezies erzielt wurden. Diese Akkumulation scheint spezifisch für trächtige Kaninchen zu sein. Tierexperimentelle Studien reichen eventuell nicht aus, um das Toxizitätsrisiko während der Trächtigkeit und Laktation angemessen zu beurteilen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maltitol (E 965)

Natriummethyl-4-Hydroxybenzoesäure (E 219)

Natriumpropyl-4-Hydroxybenzoesäure

Sucralose (E 955)

Allurarot AC (E 129)

Erdbeeraroma: künstliche Aromen, Propylenglycol (E 1520)

Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Die Kompatibilität von Trofinetid mit G-Sonde oder G-Port der GJ-Sonden aus anderen als den in Abschnitt 6.6 erwähnten Materialien ist nicht erwiesen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor Anbruch

3 Jahre.

Nach dem Anbruch

Daybu sollte nach 30 Tagen entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Daybu wird im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) gelagert. Nicht einfrieren.
Die kindergesicherte Kappe fest verschlossen halten.

Nach dem Anbruch

Daybu wird in aufrechter Position gelagert.

Abweichungen auf bis zu Raumtemperatur sind zulässig.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchscheinende Mehrdosenflasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit 450 ml Lösung zum Einnehmen mit einem kindergesicherten Verschluss aus weißem Polypropylen.

Jede Packung enthält 1 Flasche mit 450 ml Daybu Lösung zum Einnehmen und 2 Dosierbecher (30 ml und 110 ml).

Der 30-ml-Dosierbecher weist eine Skalierung in 2,5-ml-Schritten von 5 ml bis 30 ml auf.

Der 110-ml-Dosierbecher weist eine Skalierung in 10-ml-Schritten von 10 ml bis 110 ml auf.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung

und Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Die mit Daybu mitgelieferten Dosierbecher sollten nach 30 Tagen entsorgt werden.

Verabreichung über Magensonde

- Die verschriebene Dosis mit dem bereitgestellten Dosierbecher abmessen und die gesamte Daybu Lösung zum Einnehmen mit einer Spritze, die mit der G-Sonde oder dem G-Port der gastrojejunalen (GJ) Sonde kompatibel ist, aus dem Dosierbecher aufziehen.
- Die Lösung zum Einnehmen gemäß den Anweisungen des Herstellers in die G-Sonde (12–24 Fr) oder den G-Port der GJ-Sonden aus medizinischem Silikon und Polyurethan verabreichen. Nicht über eine nasogastrale (NG) Sonde verabreichen.
- Die G-Sonde oder den G-Port der GJ-Sonden nach der Verabreichung von Daybu mit 25 ml Wasser spülen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/26/2045/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. August 2026

10. STAND DER INFORMATION

August 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.