

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Finlee 10 mg диспергиращи се таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка диспергираща се таблетка съдържа дабрафениб мезилат, еквивалентен на 10 mg дабрафениб (dabrafenib).

### Помощно вещество с известно действие

Всяка диспергираща се таблетка съдържа <0,00078 mg бензилов алкохол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка б.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Диспергираща се таблетка

Бяла до бледожълта, кръгла, двойноизпъкнала 6 mm таблетка, с вдлъбнато релефно означение "D" от едната страна и "NVR" от другата.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Глиом от ниска степен

Finlee в комбинация с траметиниб е показан за лечение на педиатрични пациенти на възраст 1 година и повече с глиом от ниска степен (low-grade glioma, LGG) с BRAF V600E мутация, при които се изисква системна терапия.

#### Глиом от висока степен

Finlee в комбинация с траметиниб е показан за лечение на педиатрични пациенти на възраст 1 година и повече с глиом от висока степен (high-grade glioma, HGG) с BRAF V600E мутация, които са получили поне едно предходно лъчелечение и/или лечение с химиотерапия.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Finlee трябва да се започва и провежда под наблюдението на лекар специалист с опит в използването на противоракови лекарствени продукти.

Преди да приемат Finlee, пациентите трябва да имат положителен резултат за наличие на BRAF V600E мутация, получен чрез използване на медицинско изделие за инвитро диагностика (*in vitro* diagnostic, IVD) с „CE“ маркировка със съответстващото предназначение. При липса на IVD с „CE“ маркировка, потвърждение за BRAF V600E трябва да се получи чрез използване на алтернативен валидиран тест.

Finlee се използва в комбинация с траметиниб прах за перорален разтвор. Вижте кратката характеристика на продукта (КХП) за дозировката на траметиниб прах за перорален разтвор.

Finlee не трябва да се замества с други лекарствени форми на дабрафениб, понеже не е доказана биоеквивалентност (вж. точка 5.2).

## Дозировка

Препоръчителната доза два пъти дневно на Finlee се определя от телесното тегло (Таблица 1).

**Таблица 1**      **Схема на прилагане според телесното тегло**

Телесно тегло*	Препоръчителна доза (дабрафениб mg) два пъти дневно	Препоръчителна доза (брой таблетки от 10 mg) два пъти дневно
8 до 9 kg	20 mg	2
10 до 13 kg	30 mg	3
14 до 17 kg	40 mg	4
18 до 21 kg	50 mg	5
22 до 25 kg	60 mg	6
26 до 29 kg	70 mg	7
30 до 33 kg	80 mg	8
34 до 37 kg	90 mg	9
38 до 41 kg	100 mg	10
42 до 45 kg	110 mg	11
46 до 50 kg	130 mg	13
≥51 kg	150 mg	15

\*Закръглете телесното тегло до най-близките kg, ако е необходимо.  
Препоръчителната доза за пациенти с телесно тегло под 8 kg не е установена.  
Моля, направете справка с КХП на траметиниб прах за перорален разтвор, „Дозировка“ и „Начин на приложение“, относно указанията за лечение с траметиниб, когато се използва в комбинация с Finlee.

### Продължителност на лечението

Лечението с Finlee трябва да продължи до прогресия на заболяването или до развитието на неприемлива токсичност. Има ограничени данни при пациенти на възраст над 18 години с глиом, затова продължаването на лечението след навършване на тази възраст трябва да се базира на ползата и рисковете при отделния пациент, оценени от лекаря.

### Пропусната или забавена доза

Ако се пропусне доза Finlee, тя трябва да се приеме само ако времето до следващата доза по схема е повече от 6 часа. Ако пациентът повърне след прием на Finlee, не трябва да се приема допълнителна доза, като следващата доза трябва да се приеме при следващия прием по схема.

### Коригиране на дозата

Овлабяването на нежелани реакции може да наложи намаляване на дозата, временно прекъсване или преустановяване на лечението (вж. Таблицы 2 и 3).

Ако възникне токсичност, свързана с лечението, то тогава е необходимо едновременно намаляване на дозата и на дабрафениб, и на траметиниб, прекъсване на лечението или спиране на лечението. Изключенията, при които е необходимо намаляване на дозата само на единия от двата продукта, са подробно описани по-долу при увеит, положителни за RAS мутация некожни злокачествени заболявания (свързани предимно с дабрафениб), намаляване на левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ), оклузия на ретинална вена (ОРВ), отлепване на пигментния епител на ретината (ОПЕР) и интерстициална белодробна болест (ИББ)/пневмонит (свързани предимно с траметиниб).

Не се препоръчва коригиране на дозата или временно прекъсване на лечението при нежелани реакции на кожни злокачествени заболявания (вж. точка 4.4).

**Таблица 2** Схема на промяна на дозата въз основа на степента на всяка нежелана реакция (с изключение на пирексия)

Степен (СТСАЕ)*	Препоръчителна промяна на дозата на дабрафениб
Степен 1 или Степен 2 (поносими)	Лечението да се продължи и проследяването да е според клиничните показатели.
Степен 2 (непоносими) или Степен 3	Временно да се прекъсне лечението до достигане на Степен на токсичност 0 до 1, като при повторно започване на лечението, дозата да е с едно дозово ниво по-ниска. Направете справка с Таблица 3 относно дозовото ниво.
Степен 4	Лечението да се преустанови окончателно или да се прекъсне временно до достигане на Степен 0 до 1, като при повторно започване на лечението, дозата да е с едно дозово ниво по-ниска. Направете справка с Таблица 3 относно дозовото ниво .

\* Интензитетът на клиничните нежелани реакции се степенува според Общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE))

**Таблица 3** Препоръчителни нива за намаляване на дозата при нежелани реакции

Телесно тегло	Препоръчителна доза (дабрафениб mg) два пъти дневно	Намалена доза (брой таблетки от 10 mg) два пъти дневно		
		Първо ниво на намаляване	Второ ниво на намаляване	Трето ниво на намаляване
8 до 9 kg	20 mg	1	N/A	N/A
10 до 13 kg	30 mg	2	1	N/A
14 до 17 kg	40 mg	3	2	1
18 до 21 kg	50 mg	3	2	1
22 до 25 kg	60 mg	4	3	2
26 до 29 kg	70 mg	5	4	2
30 до 33 kg	80 mg	5	4	3
34 до 37 kg	90 mg	6	5	3
38 до 41 kg	100 mg	7	5	3
42 до 45 kg	110 mg	7	6	4
46 до 50 kg	130 mg	9	7	4
≥51 kg	150 mg	10	8	5

N/A=не е приложимо

Прекъснете окончателно Finlee, ако не може да се понася доза 10 mg два пъти дневно или при максимум 3 намалявания на дозата.

При ефективно овладяване на нежеланите реакции може да се обмисли повишаване на дозата по същата стъпаловидна схема, която се използва за намаляване. Дозата на дабрафениб не трябва да надвишава препоръчителната доза, описана в Таблица 1.

### Промени на дозата при избрани нежелани реакции

#### Пирексия

Ако температурата на пациента е  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , лечението с дабрафениб и траметиниб трябва да се прекъсне. В случай на рецидив лечението също може да бъде спряно при първия симптом на пирексия. Трябва да се започне лечение с антипиретици като ибупрофен или ацетаминофен/парацетамол. В случаите, когато прилагането на антипиретици е недостатъчно, трябва да се обмисли употреба на перорални кортикостероиди. Пациентите трябва да бъдат оценени за признаци и симптоми на инфекция и ако е необходимо да бъдат лекувани в съответствие с местната практика (вж. точка 4.4). Лечението трябва да се поднови, ако при пациента липсват симптоми в рамките на поне 24 часа или (1) при същото дозово ниво или (2) с доза, която е с едно дозово ниво по-ниска, в случай че пирексията възниква отново и/или е придружена от други тежки симптоми, включващи дехидратация, хипотония или бъбречна недостатъчност.

### Изключения при коригирането на дозата (когато се намалява дозата само на единия от двата продукта) при избрани нежелани реакции

#### Увеит

Не се изисква коригиране на дозата при наличие на увеит, докато прилагането на ефективно локално лечение е в състояние да контролира очното възпаление. Ако увеитът не се повлиява от локална терапия, лечението с дабрафениб трябва временно да се спре, докато очното възпаление отmine, след което лечението с дабрафениб трябва да се започне отново с доза, която е с едно дозово ниво по-ниска. Не се изисква коригиране на дозата на траметиниб, когато се приема в комбинация с дабрафениб (вж. точка 4.4).

### Положителни за RAS мутация некожни злокачествени заболявания

Трябва да се преценят ползите и рисковете преди да се продължи лечението с дабрафениб при пациенти с некожни злокачествени заболявания, които имат RAS мутация. Не се изисква коригиране на дозата на траметиниб, когато се приема в комбинация с дабрафениб (вж. точка 4.4).

### Понижаване на левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ)/Левокамерна дисфункция

При поява на абсолютно понижаване  $>10\%$  на ЛКФИ, в сравнение с изходните стойности и фракцията на изтласкване е под долната граница на установената норма (ДГН), моля направете справка с КХП на траметиниб прах за перорален разтвор (вж. точка 4.2) за указанията относно промяната на дозата на траметиниб. Не се изисква коригиране на дозата на дабрафениб, когато се приема в комбинация с траметиниб (вж. точка 4.4).

### Оклузия на ретиналната вена (ОРВ) и отлепване на пигментния епител на ретината (ОПЕР)

Ако пациентите съобщят за новопоявили се зрителни нарушения, като намалено централно зрение, замъглено зрение или загуба на зрението по всяко време, докато са на лечение с дабрафениб и траметиниб, моля направете справка с КХП на траметиниб прах за перорален разтвор (вж. точка 4.2) за указанията за промяна на дозата на траметиниб. Не се изисква коригиране на дозата на дабрафениб, когато се приема в комбинация с траметиниб при потвърдени случаи на ОРВ или ОПЕР.

### Интерстициална белодробна болест (ИББ)/Пневмонит

При пациенти, лекувани с дабрафениб в комбинация с траметиниб, със съмнение за ИББ или пневмонит, включително пациенти с новопоявили се или прогресиращи белодробни симптоми и находки като кашлица, диспнея, хипоксия, плеврален излив или инфилтрати, в процес на провеждане на клинични изследвания, моля направете справка с КХП на траметиниб прах за перорален разтвор (вж. точка 4.2) за указанията за промяна на дозата на траметиниб. Не се изисква коригиране на дозата на дабрафениб, когато се приема в комбинация с траметиниб при наличие на ИББ или пневмонит.

### Специални популации

#### *Чернодробно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане. Няма клинични данни при пациенти с умерено тежка до тежка степен на чернодробно увреждане и не може да се определи потенциалната нужда от промяна на дозата (вж. точка 5.2). Тъй като основните пътища на елиминиране на дабрафениб и неговите метаболити са чернодробния метаболизъм и жлъчната секреция, пациентите с умерено тежка до тежка степен на чернодробно увреждане може да имат повишена експозиция. Дабрафениб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с умерено тежка и тежка степен на чернодробно увреждане.

#### *Бъбречно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека или умерено тежка степен на бъбречно увреждане. Няма клинични данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане и не може да се определи потенциалната нужда от промяна на дозата (вж. точка 5.2). Дабрафениб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на комбинираното лечение на дабрафениб с траметиниб при деца на възраст под 1 година не са установени. Липсват данни. Проучвания при млади животни с дабрафениб са показали ефекти, които не са наблюдавани при възрастни животни (вж. точка 5.3). Дългосрочните данни за безопасност при употреба при педиатрични пациенти към момента са ограничени.

### Начин на приложение

Finlee е за перорално приложение.

Finlee трябва да се приема без храна, поне един час преди или два часа след хранене (вж. точка 5.2). Може да се кърми и/или да се даде адаптирано мляко, ако пациентът не може да понася лекарството на гладно.

Препоръчва се дозите Finlee да се приемат по едно и също време всеки ден, като се остави интервал от приблизително 12 часа между двата приема. Единичната дневна доза траметиниб трябва да се приема по едно и също време всеки ден или със сутрешната или с вечерната доза Finlee.

Ако пациентът не може да преглъща и има поставена назогастрална сонда, може да се приложи суспензия от таблетките Finlee чрез сондата.

Указания за приготвяне и приложение са дадени в точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Finlee диспергиращи се таблетки са предназначени за употреба в комбинация с траметиниб прах за перорален разтвор, тъй като данните за ефикасност при монотерапия с дабрафениб и при монотерапия с траметиниб при глиом, положителен за BRAF V600 мутация, са ограничени. Необходима е справка с КХП на траметиниб прах за перорален разтвор, преди започване на лечението. За допълнителна информация относно предупрежденията и предпазните мерки, свързани с лечението с траметиниб, моля направете справка с КХП на траметиниб прах за перорален разтвор.

##### Изследване на BRAF V600E

Ефикасността и безопасността на дабрафениб не са установени при пациенти с див тип BRAF глиом. Дабрафениб не трябва да се прилага при пациенти с див тип BRAF глиом (вж. точка 5.1).

##### Новопоявили се злокачествени заболявания

При прилагане на дабрафениб в комбинация с траметиниб могат да възникнат нови злокачествени заболявания, кожни и некожни.

##### Кожни злокачествени заболявания

Кожни злокачествени заболявания като кожен сквамозноклетъчен карцином (кСКК), включително кератоакантом и нови първични меланоми, са наблюдавани при възрастни пациенти, лекувани с дабрафениб в комбинация с траметиниб (вж. точка 4.8). Препоръчва се да се направи кожен преглед преди започване на лечение с дабрафениб, всеки месец по време на лечението и до шест месеца след лечение. Проследяването трябва да продължи 6 месеца след приключване на лечението с дабрафениб или до започване на друга антинеопластична терапия.

Подозрителни кожни лезии трябва да бъдат лекувани с дерматологична ексцизия, като не се изисква коригиране на дозата. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да уведомят незабавно своя лекар при развитие на нови кожни лезии.

##### Некожни злокачествени заболявания

*In vitro* експерименти са показали парадоксална активация на сигнализацията чрез митоген активирана протеинкиназа (MAP киназа) в BRAF див тип клетки с RAS мутации при експозиция на BRAF инхибитори. Това може да доведе до повишен риск от некожни злокачествени заболявания при експозиция на дабрафениб (вж. точка 4.8) при наличие на RAS мутации. В клиничните изпитвания при възрастни има съобщения за RAS-свързани злокачествени заболявания, както с друг BRAF инхибитор (хронична миеломоноцитна левкемия и некожен СКК на главата и шията), така и с монотерапия на дабрафениб (аденокарцином на панкреаса, аденокарцином на жлъчните пътища) и с дабрафениб в комбинация с траметиниб (колоректален карцином, карцином на панкреаса).

Ползите и рисковете трябва внимателно да се обмислят преди прилагането на дабрафениб при пациенти с предшестващо или съпътстващо злокачествено заболяване, свързано с RAS мутации. Трябва да се направи скрининг на пациентите за окултни предшестващи злокачествени заболявания.

След преустановяване на лечението с дабрафениб, проследяването за некожно вторично/рецидивиращо злокачествено заболяване трябва да продължи до 6 месеца или до започване на друга антинеопластична терапия. Патологичните находки трябва да се третират според клиничната практика.

## Кръвоизлив

Хеморагични събития са съобщавани при възрастни и педиатрични пациенти, приемащи комбинацията дабрафениб с траметиниб (вж. точка 4.8). Големи хеморагични събития и хеморагични събития с летален изход са настъпвали при възрастни пациенти, приемащи комбинацията дабрафениб с траметиниб. Възможността за такива събития при пациенти с нисък брой на тромбоцитите ( $<75\ 000/\text{mm}^3$ ) не е установена, тъй като тези пациенти са били изключвани от клинични изпитвания. Рискът от кръвоизлив може да се повиши при съпътстваща употреба на антитромботична или антикоагулантна терапия. Ако настъпи кръвоизлив пациентите трябва да бъдат лекувани според клиничните показания.

## Зрително увреждане

Очни реакции, включително увеит и иридоциклит, са съобщавани при педиатрични пациенти, приемащи дабрафениб в комбинация с траметиниб (вж. точка 4.8), в някои случаи с време на поява до няколко месеца. В клиничните изпитвания при възрастни пациенти, лекувани с дабрафениб, са съобщавани очни реакции, включително увеит, иридоциклит и ирит. Докато са на лечение пациентите трябва да се проследяват рутинно за признаци и симптоми на зрително нарушение (като промяна в зрението, фотофобия и болка в очите).

Не се изисква коригиране на дозата, докато прилагането на ефективно локално лечение е в състояние да контролира очното възпаление. Ако увеитът не се повлиява от локална терапия, спрете временно лечението с дабрафениб, докато очното възпаление отmine, след което започнете отново лечението с дабрафениб с доза, която е с едно дозово ниво по-ниска. Не се изисква коригиране на дозата на траметиниб, когато се приема в комбинация с дабрафениб, след диагностициране на увеит.

При прилагане на дабрафениб в комбинация с траметиниб могат да възникнат ОПЕР и ОРВ. Моля, направете справка с КХП на траметиниб прах за перорален разтвор (вж. точка 4.4).

Не се изисква коригиране на дозата на дабрафениб, когато се приема в комбинация с траметиниб, при диагностициране на ОРВ или ОПЕР.

## Пирексия

В клиничните изпитвания с дабрафениб се съобщава за повишена температура при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.8). Сериозен неинфекциозен фебрилитет е определен като повишена температура, придружена от тежко втрисане, дехидратация, хипотония и/или остра бъбречна недостатъчност от преренален произход при лица с нормална бъбречна функция на изходно ниво. Медианата на времето до поява за първи път на пирексия е 1,3 месеца при педиатрични пациенти, приемащи дабрафениб в комбинация с траметиниб. При възрастни пациенти с неоперабилен или метастазирал меланом, приемащи дабрафениб в комбинация с траметиниб, и които са развили пирексия, при приблизително половината пациенти първата изява на пирексия е в рамките на първия месец от лечението, като приблизително една трета от пациентите са имали 3 или повече събития. Пациентите със събития на сериозен неинфекциозен фебрилитет са отговорили добре на временно прекъсване на лечението и/или намаляване на дозата и поддържаща терапия.

Лечението с дабрафениб и траметиниб трябва да бъде прекъснато, ако температурата на пациента е  $\geq 38^\circ\text{C}$  (вж. точка 5.1). В случай на рецидив лечението също може да бъде спряно при първия симптом на пирексия. Трябва да се започне лечение с антипиретици като ибупрофен или ацетаминофен/парацетамол. Трябва да се обмисли употреба на перорални кортикостероиди в тези случаи, в които прилагането на антипиретиците е недостатъчно. Пациентите трябва да бъдат оценени за наличие на признаци и симптоми на инфекция. Лечението може да се поднови при спадане на температурата. Ако повишената температура е свързана с други сериозни признаци или симптоми, лечението трябва да се поднови при намалена доза, след спадане на температурата и според клиничните показания (вж. точка 4.2).



### Понижаване на левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ)/Левокамерна дисфункция

При прилагане на дабрафениб в комбинация с траметиниб се съобщава, че понижава ЛКФИ при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.8). В клинични изпитвания при педиатрични пациенти медианата на времето до първата поява на понижаване на ЛКФИ е около един месец. В клинични изпитвания при възрастни пациенти медианата на времето до първата поява на левокамерна дисфункция, сърдечна недостатъчност и понижаване на ЛКФИ е между 2 и 5 месеца.

При пациентите, приемащи дабрафениб в комбинация с траметиниб, има епизодични съобщения за остра, тежка левокамерна дисфункция в резултат на миокардит. Наблюдава се пълно възстановяване след спиране на лечението. Лекарите трябва да бъдат внимателни по отношение на възможността за наличие на миокардит при пациенти с новопоявили се или влошаващи се сърдечни признаци или симптоми. Моля, направете справка с КХП на траметиниб прах за перорален разтвор за допълнителна информация (вж. точка 4.4). Не се изисква коригиране на дозата дабрафениб, когато се приема в комбинация с траметиниб.

### Бъбречна недостатъчност

Бъбречна недостатъчност е установена при  $\leq 1\%$  от възрастните пациенти, лекувани с дабрафениб в комбинация с траметиниб. Наблюдаваните случаи при възрастни като цяло са били свързани с пирексия и дехидратация и са се повлияли добре от спиране на лечението и общите поддържащи мерки. Съобщава се също за случаи на грануломатозен нефрит при възрастни пациенти. При пациентите трябва редовно да се проследява нивото на серумния креатинин по време на лечението. При повишаване на креатинина може да се наложи спиране на лечението в зависимост от клиничните показания. Дабрафениб не е проучван при пациенти с бъбречна недостатъчност (дефинирана като креатинин  $>1,5$  x ГН), поради тази причина е необходимо повишено внимание при такива пациенти (вж. точка 5.2).

### Чернодробни събития

В клинични изпитвания с дабрафениб в комбинация с траметиниб са съобщавани чернодробни нежелани реакции при възрастни и педиатрични пациенти (вж. точка 4.8). Препоръчва се при пациентите да се проследява чернодробната функция на всеки четири седмици за 6 месеца след започване на лечение. Проследяването на чернодробната функция след това може да продължи според клиничните показания.

### Промени в кръвното налягане

Хипертония и хипотония са съобщавани при пациенти в клиничните изпитвания с дабрафениб в комбинация с траметиниб (вж. точка 4.8). Кръвното налягане трябва да се измерва при започване на лечението и да се проследява по време на лечението, като хипертонията се контролира със стандартна терапия, ако е необходимо.

### Интерстициална белодробна болест (ИББ)/Пневмонит

В клиничните изпитвания при възрастни пациенти с дабрафениб, прилаган в комбинация с траметиниб, се съобщава за случаи на пневмонит и ИББ при възрастни пациенти. Моля направете справка с КХП на траметиниб прах за перорален разтвор за допълнителна информация.

### Обрив

В клиничните изпитвания обрив се наблюдава при около 47% от педиатричните пациенти, при прилагане на дабрафениб в комбинация с траметиниб (вж. точка 4.8). По-голяма част от тези случаи са Степен 1 или 2 и не са налагали прекъсване на приема или намаляване на дозата.

### Тежки кожни нежелани реакции

Съобщават се случаи на тежки кожни нежелани реакции (severe cutaneous adverse reactions, SCARs), включително синдром на Stevens-Johnson и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), които могат да бъдат животозастрашаващи или с летален изход по време на лечението с комбинацията дабрафениб/траметиниб при възрастни пациенти. Преди започване на лечението, пациентите трябва да бъдат запознати с признаците и симптомите и да бъдат внимателно проследявани за кожни реакции. Ако се появят признаци и симптоми, предполагащи SCARs, лечението трябва да се прекрати.

### Рабдомиолиза

Рабдомиолиза е съобщавана при възрастни пациенти, приемащи дабрафениб в комбинация с траметиниб. Признаците или симптомите на рабдомиолиза налагат подходяща клинична оценка и лечение според показанията. Моля направете справка с КХП на траметиниб прах за перорален разтвор за допълнителна информация.

### Панкреатит

Панкреатит е съобщаван при възрастни и педиатрични пациенти, лекувани с дабрафениб в комбинация с траметиниб, по време на клинични изпитвания (вж. точка 4.8). Необяснимата коремна болка трябва бързо да се изследва с измерване на серумните амилаза и липаза. Пациентите трябва да се проследяват с повишено внимание при повторно започване на лечение след епизод на панкреатит.

### Дълбока венозна тромбоза (ДВТ)/Белодробен емболизъм (БЕ)

Възможно е да възникне белодробен емболизъм или дълбока венозна тромбоза. Ако пациентите получат симптоми на белодробен емболизъм или дълбока венозна тромбоза, като задух, болка в гърдите или подуване на ръка или крак, трябва незабавно да потърсят медицинска помощ. Необходимо е окончателно спиране на лечението при поява на животозастрашаващ белодробен емболизъм.

### Стомашно-чревни нарушения

Колит и ентероколит се съобщават при педиатрични пациенти, лекувани с дабрафениб в комбинация с траметиниб (вж. точка 4.8). Съобщава се за случаи на колит и стомашно-чревна перфорация, включително с летален изход, при възрастни пациенти, приемащи дабрафениб в комбинация с траметиниб. Моля направете справка с КХП на траметиниб прах за перорален разтвор за допълнителна информация.

### Саркоидоза

Съобщени са случаи на саркоидоза при възрастни пациенти, лекувани с дабрафениб в комбинация с траметиниб, която засяга основно кожата, белите дробове, очите и лимфните възли. В повечето случаи лечението с дабрафениб и траметиниб е продължено. В случай на диагностициране на саркоидоза трябва да се обмисли съответно лечение.

## Жени с детероден потенциал/Фертилитет при мъже

Преди започване на лечението при жени с детероден потенциал, жените трябва да бъдат посъветвани относно ефективни методи за контрацепция. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението и в продължение на 2 седмици след прекратяване приема на дабрафениб и на 16 седмици след прекратяване приема на траметиниб. Пациентите мъже, приемащи дабрафениб в комбинация с траметиниб, трябва да бъдат информирани за потенциалния риск за нарушение на сперматогенезата, което може да бъде необратимо (вж. точка 4.6).

## Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза

При постмаркетинговия опит е наблюдавана хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) при възрастни пациенти, лекувани с дабрафениб в комбинация с траметиниб. Необходимо е повишено внимание, когато дабрафениб се прилага в комбинация с траметиниб. Ако HLH бъде потвърдена, приложението на дабрафениб и траметиниб трябва да се спре и да се започне лечение за HLH.

## Ефекти на други лекарствени продукти върху дабрафениб

Дабрафениб е субстрат на CYP2C8 и CYP3A4. Мощни индуктори на тези ензими трябва да се избягват, когато е възможно, тъй като те може да понижат ефикасността на дабрафениб (вж. точка 4.5).

## Ефекти на дабрафениб върху други лекарствени продукти

Дабрафениб е индуктор на метаболизиращи ензими, което може да доведе до загуба на ефикасност на много от често използваните лекарствени продукти (вж. примерите в точка 4.5). Поради това е изключително важно да се направи преглед на лекарствата, които приема пациентът (drug utilisation review, DUR) при започване на лечение с дабрафениб. Съпътстваща употреба на дабрафениб с лекарствени продукти, които са чувствителни субстрати на някои метаболизиращи ензими или транспортери (вж. точка 4.5), като цяло трябва да се избягва, ако не е възможно да се проследи ефикасността и да се коригира дозата.

Съпътстващата употреба на дабрафениб с варфарин води до понижена експозиция на варфарин. Необходимо е повишено внимание и се препоръчва допълнително проследяване на INR (Международно нормализирано съотношение), при съпътстваща употреба на дабрафениб с варфарин, както и при спиране на лечението с дабрафениб (вж. точка 4.5).

Съпътстващата употреба на дабрафениб с дигоксин може да доведе до понижена експозиция на дигоксин. Необходимо е повишено внимание и се препоръчва допълнително проследяване на дигоксина, когато дигоксин (субстрат на транспортер) се употребява съпътстващо с дабрафениб, както и при спиране на лечението с дабрафениб (вж. точка 4.5).

## Помощни вещества

### Калий

Този лекарствен продукт съдържа калий, по-малко от 1 mmol (39 mg) на максимална дневна доза, т.е. практически не съдържа калий.

### Бензилов алкохол

Този лекарствен продукт съдържа <0,00078 mg бензилов алкохол във всяка диспергираща се таблетка.

Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Пациентите под 3-годишна възраст трябва да бъдат наблюдавани за респираторни симптоми.

Пациентите, които са бременни или може да забременеят, трябва да бъдат посъветвани относно възможния риск за плода, свързан с помощното вещество бензилов алкохол, който може да се натрупа с времето и да причини метаболитна ацидоза.

Дабрафениб диспергиращи се таблетки трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане, тъй като бензиловият алкохол може да се натрупа с времето и да причини метаболитна ацидоза.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

##### Ефекти на други лекарствени продукти върху дабрафениб

Дабрафениб е субстрат на метаболизиращите ензими CYP2C8 и CYP3A4, а активните метаболити хидроксидабрафениб и дезметилдабрафениб са субстрати на CYP3A4. Поради това лекарствени продукти, които са мощни инхибитори или индуктори на CYP2C8 или CYP3A4, могат да доведат съответно до повишаване или понижаване на концентрациите на дабрафениб. Трябва да се обмисли приложение на алтернативни средства по време на лечение с дабрафениб, когато това е възможно. Едновременното приложение на мощни инхибитори (напр. кетоназол, гемфиброзил, нефазодон, кларитромицин, ритонавир, саквинавир, телитромицин, итраконазол, вориконазол, позаконазол, атазанавир) с дабрафениб трябва да става с повишено внимание. Едновременното приложение на дабрафениб с мощни индуктори на CYP2C8 или CYP3A4 (напр. рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)) трябва да се избягва.

Приложение на кетоназол (инхибитор на CYP3A4) 400 mg веднъж дневно с дабрафениб 75 mg два пъти дневно води до повишаване на AUC на дабрафениб със 71% и до повишаване на  $C_{max}$  на дабрафениб с 33% в сравнение с приложение само на дабрафениб. Едновременното приложение води до повишаване на AUC на хидрокси- и дезметилдабрафениб (повишаване съответно с 82% и 68%). За карбоксидабрафениб е наблюдавано понижаване на AUC с 16%.

Приложение на гемфиброзил (инхибитор на CYP2C8) 600 mg два пъти дневно с дабрафениб 75 mg два пъти дневно води до повишаване на AUC на дабрафениб с 47%, но не води до промяна в  $C_{max}$  на дабрафениб в сравнение с приложение само на дабрафениб. Гемфиброзил не е имал клинично значим ефект върху системната експозиция на метаболитите на дабрафениб ( $\leq 13\%$ ).

Приложението на рифампин (индуктор на CYP3A4/CYP2C8) 600 mg веднъж дневно с дабрафениб 150 mg два пъти дневно, води до намаляване на  $C_{max}$  (27%) и AUC (34%) на дабрафениб при многократно прилагане. Не се установява съответна промяна в AUC на хидрокси-дабрафениб. Има увеличаване със 73% на AUC на карбокси-дабрафениб и понижаване с 30% на AUC на дезметил-дабрафениб.

Едновременното приложение на многократни дози дабрафениб 150 mg два пъти дневно и рН-повишаващото средство рабепразол 40 mg веднъж дневно води до 3% увеличаване на AUC и 12% намаляване на  $C_{max}$  на дабрафениб. Тези промени в AUC и  $C_{max}$  не се считат за клинично значими. Не се очаква лекарствени продукти, които променят рН на горните отдели на стомашно-чревния (СЧ) тракт (напр. инхибитори на протонната помпа,  $H_2$ -рецепторни антагонисти, антиациди) да понижат бионаличността на дабрафениб.

## Ефекти на дабрафениб върху други лекарствени продукти

Дабрафениб е ензимен индуктор и повишава синтеза на лекарство-метаболизиращи ензими, включително CYP3A4, CYP2C8 и CYP2B6, и може да повиши синтеза на транспортери. Това води до намалени плазмени нива на лекарствени продукти, които се метаболизират от тези ензими, като може да се засегне и транспорта на някои лекарствени продукти. Намаляването на плазмените концентрации може да доведе до загуба или намаляване на клиничния ефект на тези лекарствени продукти. Съществува и риск от повишено образуване на активни метаболити на тези лекарствени продукти. Ензимите, които може да се индуцират, включват CYP3A в черния дроб и червата, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и UGTs (глюкуронид-конюгиращи ензими). Транспортният протеин P-gp може също да се индуцира, както и някои други транспортери, като MRP-2. Индукцията на OATP1B1/1B3 и BCRP е малко вероятна въз основа на наблюденията от клинично изпитване с розувастатин.

*In vitro* дабрафениб води до дозозависимо повишаване на CYP2B6 и CYP3A4. В клинично изпитване за лекарствени взаимодействия  $C_{max}$  и AUC на перорален мидазолам (субстрат на CYP3A4) са се понижали съответно с 47% и 65% при едновременно многократно прилагане на дабрафениб.

Приложение на дабрафениб и варфарин води до понижаване на AUC на S- и R-варфарин съответно с 37% и 33% в сравнение с приложение само на варфарин.  $C_{max}$  на S- и R- варфарин се повишават с 18% и 19%.

Очакват се взаимодействия с много лекарствени продукти, които се елиминират чрез метаболизиране или активен транспорт. Ако терапевтичният им ефект е от голямо значение за пациента и е трудно да се коригира дозата въз основа на проследяване на ефикасността и плазмените концентрации, тези лекарствени продукти трябва да се избягват или да се прилагат с повишено внимание. Предполага се, че рискът от увреждане на черния дроб след прием на парацетамол е по-висок при пациенти, които са на съпътстващо лечение с ензимни индуктори.

Очаква се броят на лекарствените продукти, които се повлияват от дабрафениб, да е голям, въпреки че степента на взаимодействие ще е различна за различните продукти. Групите лекарствени продукти, които могат да бъдат засегнати включват, но без да се ограничават до:

- Аналгетици (напр. фентанил, метадон)
- Антибиотици (напр. кларитромицин, доксициклин)
- Противоракови средства (напр. кабазитаксел)
- Антикоагуланти (напр. аценокумарол, варфарин, вж. точка 4.4)
- Антиепилептици (напр. карбамазепин, фенитоин, примидон, валпроева киселина)
- Антипсихотици (напр. халоперидол)
- Блокери на калциевите канали (напр. дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, верапамил)
- Сърдечни гликозиди (напр. дигоксин, вж. точка 4.4)
- Кортикостероиди (напр. дексаметазон, метилпреднизолон)
- Противовирусни лекарства за лечение на HIV (напр. ампренавир, атазанавир, дарунавир, делавирдин, ефавиренц, фозампренавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, саквинавир, типранавир)
- Хормонални контрацептиви (вж. точка 4.6)
- Хипнотици (напр. диазепам, мидазолам, золпидем)
- Имуносупресори (напр. циклоспорин, такролимус, сиролимус)
- Статини, които се метаболизират от CYP3A4 (напр. аторвастатин, симвастатин)

Индукционният ефект е най-вероятно да се прояви след 3 дни на многократно прилагане на дабрафениб. При спиране на приема на дабрафениб изчезването на индукционния ефект е постепенно и концентрациите на чувствителните субстрати на CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, UDP глюкуронил трансферазата (UGT) и транспортерите (напр. P-gp или MRP-2) може да се повишат. Пациентите трябва да се проследяват за токсичност и може да се наложи коригиране на дозата на тези средства.

*In vitro*, дабрафениб е инхибитор на CYP3A4 по механизъм на действие. Поради това, може да се наблюдава преходно инхибиране на CYP3A4 през първите няколко дни на лечението.

#### Ефекти на дабрафениб върху лекарствените транспортни системи

Дабрафениб е *in vitro* инхибитор на човешкия полипептид, транспортер на органични аниони (OATP) 1B1 (OATP1B1), OATP1B3 и BCRP. При едновременно приложение на единична доза розувастатин (субстрат на OATP1B1, OATP1B3 и BCRP) с многократно прилаган дабрафениб при възрастни пациенти,  $C_{max}$  на розувастатин се повишава 2,6 пъти, докато AUC се променя минимално (повишава се със 7%). Повишаването на  $C_{max}$  на розувастатин е малко вероятно да има клинично значение.

Направете също справка за взаимодействията с други лекарствени продукти на траметиниб в точка 4.4 и 4.5 в КХП на траметиниб прах за перорален разтвор.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

### Жени с детероден потенциал/Контрацепция при жени

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението и в продължение на 2 седмици след спиране приема на дабрафениб и на 16 седмици след спиране приема на траметиниб.

Дабрафениб може да намали ефикасността на пероралните или на другите системни хормонални контрацептиви, поради което трябва да се използват ефективни алтернативни методи на контрацепция (вж. точка 4.5).

### Бременност

Няма данни за употребата на дабрафениб при бременни жени. Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност и токсичност за ембриофеталното развитие, включително тератогенни ефекти (вж. точка 5.3). Дабрафениб не трябва да се прилага при бременни жени, освен ако възможната полза за майката надхвърля евентуалния риск за плода. Ако пациентката забременее по време на лечение с дабрафениб, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода. Моля направете справка с КХП на траметиниб прах за перорален разтвор (точка 4.6) за допълнителна информация за траметиниб.

### Кърмене

Не е известно дали дабрафениб се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или да се преустанови лечението с дабрафениб, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

## Фертилитет

Липсват данни за дабрафениб в комбинация с траметиниб при хора. Дабрафениб може да увреди фертилитета при мъже и жени, тъй като при животни са наблюдавани ефекти върху женските и мъжките репродуктивни органи (вж. точка 5.3). Пациентите мъже, приемащи дабрафениб в комбинация с траметиниб, трябва да бъдат информирани за потенциалния риск от нарушение на сперматогенезата, което може да е необратимо. Моля, направете справка с КХП на траметиниб прах за перорален разтвор за допълнителна информация.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Дабрафениб повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. При определяне на способността за извършване на задачи, които изискват преценка, моторни и когнитивни умения, трябва да се имат предвид клиничният статус на пациента и профильт на нежелани реакции на дабрафениб. Пациентите трябва да бъдат уведомени за възможността тези дейности да се повлияят от умора, замаяност или проблеми с очите.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

В клинични изпитвания при педиатрични пациенти, лекувани с дабрафениб в комбинация с траметиниб, най-честите нежелани реакции (съобщавана честота  $\geq 20\%$ ) са: пирексия (65%), обрив (47%), главоболие (40%), повръщане (38%), умора (35%), суха кожа (34%), диария (31%), кръвоизлив (30%), гадене (26%), акнеiformен дерматит (26%), неутропения (25%), коремна болка (23%) и кашлица (22%). Най-често съобщаваните сериозни (Степен 3/4) нежелани реакции са: неутропения (15%), пирексия (9%), повишени трансаминази (6%) и повишаване на телесното тегло (5%). Дългосрочните данни за ефекта на лечение върху растежа и костното съзряване при педиатрични пациенти към момента са ограничени (вж. точка 5.3).

Профильт на безопасност при педиатрични пациенти в голяма степен съвпада с профила на безопасност, който вече е установен при възрастни пациенти. Следните допълнителни нежелани реакции засега са съобщавани само при възрастни пациенти, лекувани с дабрафениб капсули и траметиниб таблетки: кожен сквамозноклетъчен карцином, себорейна кератоза, лимфедем, сухота в устата, актинична кератоза, фоточувствителност, бъбречна недостатъчност (чести), меланом, акрохордон, сакроидоза, хориоретинопатия, пневмонит, остра бъбречна недостатъчност, нефрит, сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция, интерстициална белодробна болест, рабдомиолиза (нечести), стомашно-чревна перфорация, хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (редки), миокардит, синдром на Stevens-Johnson, лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (с неизвестна честота).

## Табличен списък на нежеланите реакции

Безопасността на дабрафениб в комбинация с траметиниб е оценена в сборния набор от данни за безопасност от 171 педиатрични пациенти в две изпитвания при пациенти, с авансирани солидни тумори, положителни за BRAF V600 мутация. Четирима (2,3%) пациенти са на възраст от 1 до <2 години, 39 (22,8%) пациенти са на възраст от 2 до <6 години, 54 (31,6%) пациенти са на възраст от 6 до <12 години и 74 (43,3%) пациенти са на възраст от 12 до <18 години при включване в изпитването. Средната продължителност на лечение е 80 седмици.

Нежеланите реакции в интегрирана педиатрична популация за безопасност (Таблица 4) са изброени по-долу по системно-органен клас съгласно MedDRA и по честота, като е използвана следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 4 Нежелани реакции, съобщавани в интегрирана педиатрична популация за безопасност, при прием на дабрафениб в комбинация с траметиниб (n=171)**

<b>Инфекции и инфестации</b>	
Много чести	Паронихия
Чести	Инфекция на пикочните пътища, целулит, назофарингит* <sup>1</sup>
<b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b>	
Чести	Кожна папилома
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
Много чести	Неутропения* <sup>2</sup> , анемия, левкопения*
Чести	Тромбоцитопения*
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Чести	Свръхчувствителност
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Чести	Дехидратация, намален апетит
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Много чести	Главоболие, замаяност* <sup>3</sup>
<b>Нарушения на очите</b>	
Чести	Замъглено зрение, зрително увреждане, увеит* <sup>4</sup>
Нечести	Отлепване на ретината, периорбитален оток
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Чести	Намалена фракция на изтласкване, брадикардия*
<b>Съдови нарушения</b>	
Много чести	Хеморагия* <sup>5</sup>
Чести	Хипертония, хипотония
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Много чести	Кашлица*
Чести	Диспнея
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Много чести	Коремна болка*, запек, диария, гадене, повръщане
Чести	Панкреатит, стоматит
Нечести	Колит*
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
Много чести	Акнеiformен дерматит* <sup>6</sup> , суха кожа* <sup>7</sup> , сърбеж, обрив* <sup>8</sup> , еритема
Чести	Генерализиран ексфолиативен дерматит* <sup>9</sup> , алопеция, синдром на палмаро-плантарна еритродизестезия, фоликулит, кожни лезии, паникулит, хиперкератоза
Нечести	Кожни фисури, нощно изпотяване, хиперхидроза



<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
Много чести	Артралгия, болка в крайниците
Чести	Миалгия*, мускулни спазми* <sup>10</sup>
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Много чести	Пирексия*, умора* <sup>11</sup> , повишаване на телесното тегло
Чести	Възпаление на лигавиците, оток на лицето*, треска, периферни отоци, грипopodobно заболяване
<b>Изследвания</b>	
Много чести	Повишени трансаминази* <sup>12</sup>
Чести	Хипонатриемия, хипофосфатемия, хипергликемия, повишена алкална фосфатаза в кръвта, повишена гама-глутамил трансфераза, повишена креатинфосфокиназа в кръвта
*Обозначава групиран термин на два или повече предпочитани термини по MedDRA, които се считат за клинично подобни.	
1	назофарингит включва фарингит
2	неутропения включва понижен брой неутрофили и фебрилна неутропения
3	замаяност включва вертиго
4	увеит включва иридоциклит
5	хеморагия включва епистаксис, хематурия, контузия, хематом, повишаване на международното нормализирано съотношение, анален кръвоизлив, кръвоизлив на мястото на поставен катетър, мозъчен кръвоизлив, екхимоза, екстрадурален хематом, стомашно-чревен кръвоизлив, хематохезия, петехии, следоперативно кървене, ректален кръвоизлив, понижен брой на червените кръвни клетки, кръвоизлив в горния отдел на стомашно-чревния тракт и маточен кръвоизлив
6	акнеиформен дерматит включва акне и постулозно акне
7	суха кожа включва ксероза и ксеродермия
8	обрив включва макулопапуларен обрив, пустулозен обрив, еритематозен обрив, папуларен обрив, макуларен обрив
9	генерализиран ексфолиативен дерматит включва кожна ексфолиация и ексфолиативен дерматит
10	мускулни спазми включва мускулно-скелетна скованост
11	умора включва неразположение и астения
12	повишени трансаминази включва повишена аспартат аминотрансфераза (AST) и повишена аланин аминотрансфераза (ALT)

### Описание на избрани нежелани реакции

#### Повишаване на телесното тегло

Повишаване на телесното тегло се съобщава само при педиатричната популация. Това се съобщава като нежелана реакция при 16% от педиатричните пациенти, включително случаи Степен 3 при 4,7% от пациентите, като честотата на прекратяване на лечението при пациентите е 0,6%. Медианата на времето до първа поява на съобщение за повишаване на телесното тегло при педиатрични пациенти, приемащи дабрафениб в комбинация с траметиниб, е 3,1 месеца. Повишаване на телесното тегло от изходното ниво с  $\geq 2$  ИТМ (индекс на телесната маса) за възрастови персентилни категории е наблюдавана при 29,8% от пациентите.

#### Кръвоизлив

Случаи на кръвоизлив са наблюдавани при 30% от педиатричните пациенти, като събития Степен 3 възникват при 1,2% от пациентите. Най-честото хеморагично събитие (епистаксис) е съобщавано при 18% от педиатричните пациенти. Медианата на времето до първа поява на хеморагично събитие при педиатрични пациенти е 2,4 месеца. Хеморагични събития, включително значителни хеморагични събития и хеморагични събития с летален изход, са настъпвали при възрастни пациенти, приемащи дабрафениб в комбинация с траметиниб.

Рискът от кръвоизлив може да се повиши при съпътстваща употреба на антитромботична или антикоагулантна терапия. Ако се появи кръвоизлив, пациентите трябва да се лекуват както е клинично показано (вж. точка 4.4).

#### Понижаване на левокамерната фракция на изтласкване (ЛКФИ)/Левокамерна дисфункция

Понижаване на ЛКФИ е съобщено при 5,3% от педиатричните пациенти, като събития Степен 3 възникват при <1% от пациентите. Медианата на времето до първа поява на понижаване на ЛКФИ е около един месец.

Пациенти с ЛКФИ, по-ниска от долната граница на установената норма, не са включвани в клинични изпитвания с дабрафениб. Дабрафениб в комбинация с траметиниб трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти със заболявания, които могат да увредят функцията на лявата камера (вж. точки 4.2 и 4.4). Моля, вижте КХП на траметиниб прах за перорален разтвор (точка 4.4).

#### Пирексия

В клиничните изпитвания с дабрафениб в комбинация с траметиниб, се съобщава за повишена температура (вж. точка 4.4). Пирексия се съобщава при 65% от педиатричните пациенти със събития Степен 3 при 8,8% от пациентите. При пациентите, приемащи дабрафениб в комбинация с траметиниб, получили пирексия, приблизително половината от случаите на първа изява на пирексия са се случили в рамките на първия месец от терапията и приблизително една трета от възрастните пациенти са имали 3 или повече случаи на изява. При 1% от пациентите, приемащи дабрафениб като монотерапия в интегрираната популация за безопасност при възрастни, са установени сериозни неинфекциозни случаи на фебрилитет, съпроводени със силна треска, дехидратация, хипотония и/ или остра бъбречна недостатъчност с преренално увреждане на бъбреците при пациенти с нормална бъбречна функция на изходното ниво. Появата на тези сериозни неинфекциозни случаи на фебрилитет обикновено е в рамките на първия месец от лечението. Пациентите със сериозни неинфекциозни случаи на фебрилитет се повлияват добре от прекъсване на лечението и/ или намаляване на дозата и поддържащи грижи (вж. точки 4.2 и 4.4).

#### Чернодробни събития

В клинични изпитвания с дабрафениб, прилаган в комбинация с траметиниб, са съобщавани чернодробни нежелани реакции при възрастни и педиатрични пациенти. В педиатричната популация за безопасност повишаването на ALT и AST са много чести, съобщавани съответно при 12,3% и 15,2% от пациентите (вж. точка 4.4). Моля направете справка с КХП на траметиниб прах за перорален разтвор за допълнителна информация.

#### Промени в кръвното налягане

Хипертония е съобщена при 2,3% от педиатричните пациенти, като събития Степен 3 възникват при 1,2% от пациентите. Медианата на времето до първа поява на хипертония при педиатрични пациенти е 5,4 месеца.

Хипотония е съобщена при 3,5% от педиатричните пациенти, като събития Степен  $\geq$  3 възникват при 2,3% от пациентите. Медианата на времето до първа поява на хипотония при педиатрични пациенти е 1,5 месеца.

Кръвното налягане трябва да се измерва при започване на лечението и да се проследява по време на лечението, като хипертонията се контролира със стандартна терапия, както е подходящо (вж. точка 4.4).

#### Артралгия

Артралгия е съобщавана много често в интегрираната популация за безопасност при възрастни и педиатрични пациенти на лечение с дабрафениб в комбинация с траметиниб. В педиатричната популация за безопасност артралгия се съобщава при 12,3% от пациентите, като събития със Степен тежест 3 възникват при <1% от пациентите. Артралгия се съобщава при 25% от възрастните пациенти, въпреки че Степента на тежест е главно 1 и 2, а Степен на тежест 3 е наблюдавана нечесто (<1%).

### Хипофосфатемия

Хипофосфатемия е съобщавана често в интегрираната популация за безопасност при възрастни и педиатрични пациенти на лечение с дабрафениб в комбинация с траметиниб, съответно при 4% и 5,8% от пациентите. Трябва да се отбележи, че събития Степен 3 са се появили при 1% от възрастните пациенти. При педиатрични пациенти хипофосфатемия се е появила само със Степен на тежест 1 и 2.

### Панкреатит

Панкреатит се съобщава при 1,2% от педиатричните пациенти, като при <1% от пациентите е със Степен на тежест 3. В клиничните изпитвания при възрастни пациенти има един случай на поява през първия ден на прилагане на дабрафениб при пациент с метастазирал меланом, като панкреатитът се появил отново след прием на понижена доза. Необяснимата коремна болка трябва да се изследва бързо с измерване на серумните амилаза и липаза. Пациентите трябва да се проследяват с повишено внимание при повторно започване на лечение след епизод на панкреатит (вж. точка 4.4).

### Кожни злокачествени образувания

В интегрираната популация за безопасност при възрастни на лечение с дабрафениб в комбинация с траметиниб при 2% от пациентите се е развил кСКК с медиана на времето за поява от 18 до 31 седмици. Медианата на времето до диагноза на първа поява на кСКК е 223 дни (диапазон от 56 до 510 дни). Всички възрастни пациенти, които са развили кСКК или при които се е появил нов първичен меланом, са продължили лечението без коригиране на дозата (вж. точка 4.4).

### Некожно злокачествено заболяване

Активация на сигнализацията чрез MAP-киназа в BRAF див тип клетки, които са с експозиция на BRAF инхибитори, може да доведе до повишен риск от некожни злокачествени заболявания, включително такива с RAS мутации (вж. точка 4.4). Некожни злокачествени заболявания се съобщават при <1% от пациентите в интегрираната популация за безопасност при възрастни на лечение с дабрафениб в комбинация с траметиниб. При дабрафениб, прилаган в комбинация с траметиниб, са наблюдавани случаи на RAS-свързани злокачествени заболявания. Пациентите трябва да се проследяват според клиничната необходимост.

### Бъбречна недостатъчност

Бъбречна недостатъчност, дължаща се на свързана с пирексия преренална азотемия или грануломатозен нефрит, е наблюдавана нечесто при възрастни пациенти. Все пак, дабрафениб не е изпитван при пациенти с бъбречна недостатъчност (определена като креатинин >1,5 x ULN). Необходимо е повишено внимание при тези пациенти (вж. точка 4.4).

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

Не са съобщавани остри симптоми на предозиране при педиатрични пациенти, които са приемали дабрафениб в комбинация с траметиниб в клиничните изпитвания. Няма специфично лечение при предозиране. В случай на предозиране, пациентите трябва да са на поддържащо лечение с подходящо проследяване според клиничната необходимост.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, инхибитори на протеинкиназата, инхибитори на V-Raf серин-треонин киназа (BRAF), АТС код: L01EC02

#### Механизъм на действие

Дабрафениб е инхибитор на RAF киназите. Онкогенни мутации в BRAF водят до конститутивно активиране на пътя RAS/RAF/MEK/ERK. Най-често наблюдаваната BRAF мутация е V600E, която е идентифицирана при 19% от педиатричните пациенти с LGG и приблизително при 5% от педиатричните пациенти с HGG.

#### Комбинация с траметиниб

Траметиниб е обратим, високо селективен, алостеричен инхибитор на активирането и киназната активност на митоген-активираната и регулирана от извънклетъчни сигнали киназа 1 (MEK1) и MEK2 (mitogen-activated extracellular signal regulated kinase 1 (MEK1) and MEK2). MEK протеините са компоненти на пътя на киназа, регулируема от извънклетъчни сигнали (extracellular signal-related kinase, ERK). При рак при хората, този път често се активира от мутирани форми на BRAF, който активира MEK. Траметиниб инхибира активирането на MEK от BRAF и инхибира активността на MEK киназата.

Тъй като траметиниб и дабрафениб инхибират две кинази от този път, MEK и RAF, следователно с комбинацията се постига едновременно потискане на сигналния път. Комбинацията дабрафениб с траметиниб показва антитуморна активност при положителна за BRAF V600 мутация ракови клетъчни линии *in vitro* и забавя появата на резистентност при положителна за BRAF V600 мутация ксенографти *in vivo*.

#### Фармакодинамични ефекти

Предклиничните данни, получени при биохимични анализи, показват, че дабрафениб инхибира BRAF киназите с активиращи мутации в кодон 600 (Таблица 5).

**Таблица 5 Киназа-инхибираща активност на дабрафениб срещу RAF кинази**

Киназа	Инхибираща концентрация 50 (nM)
BRAF V600E	0,65
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Педиатрична популация

Клиничната ефикасност и безопасност на комбинирана терапия дабрафениб плюс траметиниб при педиатрични пациенти на възраст от 1 до <18 години с глиом, положителен за BRAF V600 мутация, са оценени в многоцентрово, отворено клинично изпитване фаза II (EudraCT 2015-004015-20). Пациентите с глиом от ниска степен (СЗО 2016 г., Степен 1 и 2), при които е било необходимо системно лечение, са рандомизирани в съотношение 2:1 на лечение с дабрафениб плюс траметиниб или карбоплатина плюс винкристин, като пациентите с рецидив или рефракторен глиом от висока степен (СЗО 2016 г., Степен 3 и 4) са включени в кохорта с едно рамо на лечение с дабрафениб плюс траметиниб.

BRAF мутационният статус е определен проспективно чрез локален тест или в централна лаборатория с тест за полимеразна верижна реакция в реално време (polymerase chain reaction, PCR), когато не е бил наличен локален тест. Допълнително е направено ретроспективно изследване на наличните туморни проби от централната лаборатория, за да се потвърди BRAF V600E мутация.

Прилагането на дабрафениб и траметиниб в клиничните изпитвания е в зависимост от възрастта и теглото на пациентите, като дабрафениб е прилаган перорално в доза 2,625 mg/kg два пъти дневно при възраст на пациентите <12 години и в доза 2,25 mg/kg два пъти дневно при възраст 12 години и повече; траметиниб е прилаган перорално в доза 0,032 mg/kg един път дневно при възраст на пациентите <6 години и 0,025 mg/kg един път дневно при възраст на пациентите 6 години и повече. Дозите на дабрафениб са ограничени до 150 mg два пъти дневно, а дозите на траметиниб до 2 mg веднъж дневно. Карбоплатина и винкристин са дозирани въз основа на възраст и телесна повърхност, съответно в дози 175 mg/m<sup>2</sup> и 1,5 mg/m<sup>2</sup>, прилагани като инфузии веднъж седмично. Карбоплатина и винкристин са прилагани като еднократен индуциращ 10-седмичен курс на лечение, последван от осем 6-седмични цикли на поддържащо лечение.

Първичната крайна точка за ефикасност в двете кохорти е честотата на общ отговор (Overall Response Rate, ORR, сума от потвърден пълнен/CR или частичен отговор/PR) чрез независима оценка, базирана на критериите на RANO (2017 г.) за LGG кохортата и критериите на RANO (2010 г.) за HGG кохортата. Първичният анализ е направен, когато всички пациенти от двете кохорти са имали завършен курс на терапия поне от 32 седмици.

#### *Педиатрични пациенти с глиом от ниска степен, положителен за BRAF мутация (C3O Степен 1 и 2)*

В кохортата с глиом от ниска степен, 110 пациенти са рандомизирани на дабрафениб плюс траметиниб (n=73) или карбоплатина плюс винкристин (n=37). Медианата на възрастта е 9,5 години с 34 пациенти (30,9%) на възраст от 12 месеца до <6 години, 36 пациенти (32,7%) на възраст от 6 до <12 години и 40 пациенти (36,4%) на възраст от 12 до <18 години; 60% са били жени. Повечето пациенти (80%) са с глиом Степен 1 при първоначалната диагноза. Най-честите патологии са пилоцитна астроцитомата (30,9%), ганглиоглиом (27,3%) и други неспецифични (NOS) LGG (18,2%). Метастази е имало при 9 пациенти (8,2%). Предшестваща хирургична операция е съобщена при 91 пациенти (82,7%), като последната операция е резекция при 28 пациенти (25,5%) от тях. Съобщава се за употреба на системни кортикостероиди при 36 пациенти (32,7%).

ORR в рамото на дабрафениб плюс траметиниб показва статистическо значимо подобрение спрямо рамото на карбоплатина плюс винкристин. Последващото йерархично тестване също демонстрира статистически значимо подобрение на преживяемостта без прогресия (progression-free survival, PFS) спрямо химиотерапия (Таблица 6).

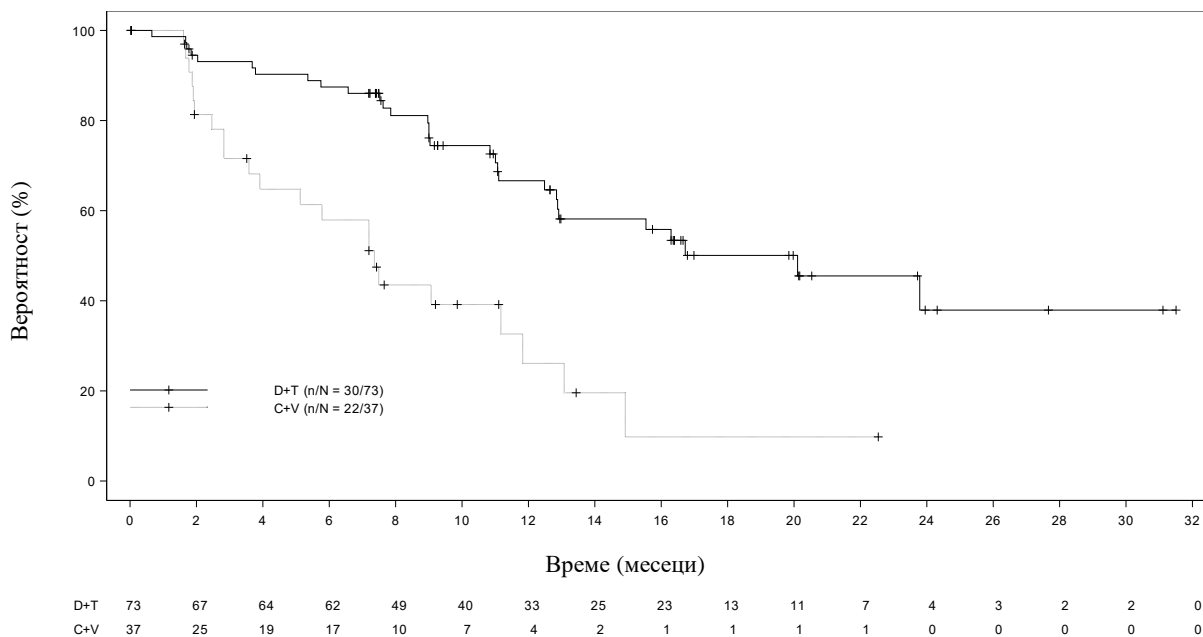
По време на първичния анализ, направен при всички пациенти, завършили поне 32-седмично лечение или прекратили лечението по-рано, данните за обща преживяемост (overall survival, OS) са все още непълни (съобщено е за един смъртен случай в рамото на карбоплатина плюс винкристин (C+V)).

**Таблица 6 Отговор и преживяемост без прогресия в основното изпитване G2201 (LGG кохорта, първичен анализ)**

	<b>Дабрафениб + Траметиниб (D+T) N=73</b>	<b>Карбоплатина + Винкристин (C+V) N=37</b>
<b>Най-добър общ отговор</b>		
Пълен отговор (CR), n (%)	2 (2,7)	1 (2,7)
Частичен отговор (PR), n (%)	32 (43,8)	3 (8,1)
Стабилно заболяване (SD), n (%)	30 (41,1)	15 (40,5)
Прогресиращо заболяване (PD), n (%)	8 (11,0)	12 (32,4)
Неизвестно, n (%)	1 (1,4)	6 (16,2) <sup>1</sup>
<b>Обща честота на отговор</b>		
ORR (CR+PR), 95% CI	46,6% (34,8 - 58,6%)	10,8% (3,0 – 25,4%)
Съотношение на шансовете <sup>2</sup>	7,19 (2,3 - 22,4), p<0,001	
Разлика в риска	35,8% (20,6 – 51,0)	
<b>Преживяване без прогресия (PFS)</b>		
PFS (месеци), (95% CI)	20,1 (12,8 - NE)	7,4 (3,6 – 11,8)
Коефициент на риска (95% CI), p-стойност	0,31 (0,17 - 0,55), p<0,001	

NE=не е оценимо  
<sup>1</sup> 4 пациенти, рандомизирани на C+V, са прекратили участие преди да получат лечение.  
<sup>2</sup> Съотношение на шансовете (D+T спрямо C+V) и 95% CI са от логистична регресия при лечение, която е единствената ковариата, т.е. това е разлика от наблюдавания отговор в рамото на D+T в сравнение с разликата от наблюдавания отговор в рамото на C+V. Съотношение на шансовете е >1 е в полза на D+T.

**Фигура 1 Криви на Kaplan-Meier за преживяемост без прогресия в основното изпитване G2201 (LGG кохорта, първичен анализ)**



### *Педиатрични пациенти с глиом от висока степен, положителен за BRAF мутация (СЗО Степен 3 и 4)*

В единичното рамо на кохортата с глиом от висока степен, 41 пациенти с рецидив или рефракторен HGG са включени в изпитването и са лекувани с дабрафениб плюс траметиниб с медиана на продължителност на лечение 72,7 седмици. Медианата на възрастта е 13,0 години с 5 пациенти (12,2%) на възраст от 12 месеца до <6 години, 10 пациенти (24,4%) на възраст от 6 до <12 години и 26 пациенти (63,4%) на възраст от 12 до <18 години; 56% са жени. Хистологичната степен при първоначалната диагноза е Степен 4 при 20 пациенти (48,8%), Степен 3 при 13 пациенти (31,7%), Степен 2 при 4 пациенти (9,8%), Степен 1 при 3 пациенти (7,3%) и липсваща при 1 пациент (2,4%). Най-честите патологии са мултиформен глиобластом (31,7%), апластична плеоморфна ксантоастроцитомата (14,6%), HGG NOS (9,8%) и плеоморфна ксантоастроцитомата (9,8%). Предшестваща хирургична операция е съобщена при 40 пациенти (97,6%), като последната операция е била резекция при 24 пациенти (58,5%) от тях. Предшестваща антинеопластична химиотерапия се съобщава при 33 пациенти (80,5%). Предшестваща лъчетерапия е съобщавана при 37 пациенти (90,2%). Съобщава се за употреба на системни кортикостероиди по време на изпитването при 21 пациенти (51,2%).

ORR в тази кохорта е 56,1% (23/41), 95% CI (39,7%, 71,5%): CR при 12 пациенти (29,3%) и PR при 11 пациенти (26,8%). Медианата на продължителност на отговора (DOR) е 22,2 месеца (95% CI: 7,6 – NE), като 15 пациенти (65,2%) са цензурирани по времето на първичния анализ.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетичните свойства на дабрафениб са определени предимно при възрастни пациенти при използване на твърда лекарствена форма (капсули). Фармакокинетиката на дабрафениб след единична доза или многократно прилагане, базирани на телесното тегло, е оценена също при 243 педиатрични пациенти. Популационният фармакокинетичен анализ включва 61 пациенти на възраст от 1 до <6 години, 77 пациенти на възраст от 6 до <12 години и 105 пациенти на възраст от 12 до <18 години. Клирънсът е сравним с този при възрастни пациенти. Телесното тегло е определено като значителна ковариата за клирънса на дабрафениб. Възрастта не е значима допълнителна ковариата. Фармакокинетичната експозиция на дабрафениб при препоръчителната доза, базирана на телесното тегло, при педиатрични пациенти е в рамките на тази, наблюдавана при възрастни.

### Абсорбция

Дабрафениб диспергираща се таблетка за суспензия се абсорбира бързо с медиана на времето за постигане на пикова плазмена концентрация 1,5 часа след прием на дозата. Средната абсолютна бионаличност на перорално приет дабрафениб капсули е 94,5%. Очаква се суспензията да има 20% по-ниска бионаличност. Въз основа на данните при възрастни пациенти с лекарствена форма капсула, е наблюдавано понижаване на експозицията при многократно прилагане, което най-вероятно се дължи на индуциране на собствения му метаболизъм. Средното отношение на AUC на кумулиране Ден 18/Ден 1 е 0,73.

Експозицията на дабрафениб ( $C_{max}$  и AUC) се повишава пропорционално на дозата между 12 mg и 300 mg след прием на единична доза, но повишението ѝ е по-малко от пропорционално на дозата след многократно прилагане два пъти дневно.

В основното педиатрично изпитване, средногеометричната стойност в стационарно състояние (%CV) на  $C_{max}$  и  $AUC_{tau}$  е 1 330 ng/ml (93,5%) и 4910 ng\*hr/ml (54,0%) в кохортата с LGG и 1 520 ng/ml (65,9%) и 4 300 ng\*hr/ml (44,7%) в кохортата с HGG.

### Ефект на храната

Влиянието на храната върху фармакокинетиката на суспензия от диспергиращи се таблетки не е изследвана. Приложението на дабрафениб (под формата на капсула) с храна понижава бионаличността ( $C_{max}$  и AUC се понижават съответно с 51% и 31%) и забавя абсорбцията на дабрафениб в сравнение с прием на гладно в изпитване при здрави доброволци.

## Разпределение

Дабрафениб се свързва с човешките плазмени протеини, като 99,7% е в свързано състояние. Обемът на разпределение в стационарно състояние след интравенозно приложение при възрастни на микродоза е 46 l.

## Биотрансформация

Метаболизмът на дабрафениб се медира главно от CYP2C8 и CYP3A4 до образуване на хидроксидабрафениб, който се окислява допълнително чрез CYP3A4 до образуване на карбоксидабрафениб. Карбоксидабрафениб може да се декарбоксилира чрез неензимен процес до образуване на дезметилдабрафениб. Карбоксидабрафениб се екскретира с жлъчката и урината. Дезметилдабрафениб може да се образува и в червата и да се реабсорбира. Дезметилдабрафениб се метаболизира чрез CYP3A4 до оксидативни метаболити. Терминалният полуживот на хидроксидабрафениб е аналогичен с този на основното вещество с полуживот 10 часа, докато карбокси- и дезметил-метаболитите са показали по-дълго време на полуживот (21 до 22 часа). При педиатрични пациенти, средните отношения на AUC на метаболита към AUC на основното вещество (% CV) след многократно прилагане на капсули или суспензия от диспергиращи се таблетки са 0,64 (28%), 15,6 (49%) и 0,69 (62%) съответно за хидрокси-, карбокси- и дезметилдабрафениб. Въз основа на експозиция, относителна активност и фармакокинетични свойства, хидрокси- и дезметилдабрафениб най-вероятно допринасят за клиничната активност на дабрафениб, докато активността на карбоксидабрафениб най-вероятно не е значима.

## Елиминиране

Терминалният полуживот на дабрафениб след единична интравенозна микродоза при възрастни пациенти е 2,6 часа. Терминалният полуживот на дабрафениб след единична перорална доза на диспергираща се таблетка е 11,5 часа (CV от 67,7%) в проучване при възрастни здрави доброволци. Привидният клирънс на дабрафениб при педиатрични пациенти (медиана на телесното тегло: 38,7 kg) е 11,8 l/h (CV от 49%),.

След перорално приложение основният път на елиминиране на дабрафениб е метаболизъм, медиран от CYP3A4 и CYP2C8. Вещества, сродни на дабрафениб, се екскретират главно във фецеса, като 71% от пероралната доза се открива във фецеса; 23% от дозата се открива в урината само под формата на метаболити.

## Взаимодействия с лекарствени продукти

### *Ефект на други лекарствени продукти върху дабрафениб*

Дабрафениб е субстрат на човешкия P-гликопротеин (P-gp) и човешкия BCRP *in vitro*. Обаче тези транспортни протеини имат минимално влияние върху пероралната бионаличност и елиминирането на дабрафениб, и рискът от клинично значими лекарствени взаимодействия с инхибитори на P-gp или BCRP е нисък. Нито дабрафениб, нито неговите 3 основни метаболита са показали инхибиторна активност към P-gp *in vitro*.

### *Ефект на дабрафениб върху други лекарствени продукти*

Въпреки че дабрафениб и метаболитите му, хидроксидабрафениб, карбоксидабрафениб и дезметилдабрафениб, са показали инхибиторна активност *in vitro* спрямо човешкия транспортер на органични аниони 1 (OAT1) и OAT3 и е установено, че дабрафениб и неговият дезметил-метаболит са инхибитори на транспортера на органични катиони 2 (OCT2) *in vitro*, въз основа на клиничната експозиция на дабрафениб и неговите метаболити, рискът от взаимодействие от типа „лекарство-лекарство“ с тези транспортери е минимален.



## Специални популации пациенти

### Чернодробно увреждане

Популационен фармакокинетичен анализ при възрастни пациенти показва, че леко повишените нива на билирубин и/или AST (според класификацията на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute [NCI])) не повлияват в значима степен пероралния клирънс на дабрафениб. Освен това, леката степен на чернодробно увреждане, определено по нивата на билирубин и AST, не е оказало значим ефект върху плазмените концентрации на метаболитите на дабрафениб. Няма налични данни при пациенти с умерено тежка до тежка степен на чернодробно увреждане. Тъй като чернодробния метаболизъм и жлъчната секреция са основните пътища на елиминиране на дабрафениб и метаболитите му, приложението на дабрафениб при пациенти с умерено тежка до тежка степен на чернодробно увреждане трябва да става с повишено внимание (вж. точка 4.2).

### Бъбречно увреждане

Популационен фармакокинетичен анализ при възрастни пациенти показва, че леката степен на бъбречно увреждане не повлиява пероралния клирънс на дабрафениб. Въпреки че данните от пациенти с умерено тежка степен на бъбречно увреждане са ограничени, е възможно те да показват липса на клинично значим ефект. Няма налични данни при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

### Раса

Популационният фармакокинетичен анализ при възрастни пациенти не показва значима разлика във фармакокинетиката на дабрафениб между азиатците и пациентите от европейската раса. Няма достатъчно данни, за да се оцени потенциалния ефект на други раси върху фармакокинетиката на дабрафениб.

### Пол

Въз основа на популационния фармакокинетичен анализ при възрастни и педиатрични пациенти, изчисленият клирънс на дабрафениб е малко по-нисък при жени, но разликата не се счита за клинично значима.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Проучвания за канцерогенност не са провеждани с дабрафениб. Дабрафениб не е показал мутагенен или кластогенен ефект при *in vitro* тестове при бактерии и култури от клетки на бозайници, както и при *in vivo* микронуклеарни тестове при гризачи.

В комбинирани проучвания при плъхове за женския фертилитет, ранно ембрионално и ембриофетално развитие, при бременни женски плъхове е наблюдавано намаляване на броя на жълтите тела в яйчниците при доза 300 mg/kg/дневно (приблизително 3 пъти клинична експозиция според AUC при хора). Не са наблюдавани ефекти върху естралния цикъл, чифтосването или индексите на фертилитета. Токсичност за развитието, включително ембрионален леталитет и вентрикуларни септални дефекти и разлики във формата на тимуса, са наблюдавани при дози 300 mg/kg/дневно, а при дози  $\geq 20$  mg/kg/дневно ( $\geq 0,5$  пъти клинична експозиция според AUC при хора) са наблюдавани и забавено скелетно развитие и намалено телесно тегло на плода.

Не са провеждани проучвания за мъжкия фертилитет с дабрафениб. Обаче в проучвания с многократно прилагане е наблюдавана тестикуларна дегенерация/изчерпване при плъхове и кучета ( $\geq 0,2$  пъти клинична експозиция според AUC при хора). Промените в тестисите все още са персистирали след 4-седмичен период на възстановяване (вж. точка 4.6).

Сърдечносъдови ефекти, включително коронарна дегенерация/некроза и/или кръвоизлив, хипертрофия/хеморагия на сърдечна атриовентрикуларна клапа и фиброваскуларна пролиферация на предсърдията, са наблюдавани при кучета ( $\geq 2$  пъти клинична експозиция според AUC при хора). При мишки е наблюдавано фокално артериално/периваскуларно възпаление в различни тъкани и при плъхове е наблюдавана повишена честота на дегенерация на чернодробната артерия и спонтанна кардиомиоцитна дегенерация с възпаление (спонтанна кардиомиопатия) ( $\geq 0,5$  и  $0,6$  пъти клинична експозиция при хора, съответно за плъхове и мишки). При мишки са наблюдавани чернодробни ефекти, включително хепатоцелуларна некроза и възпаление ( $\geq 0,6$  пъти клинична експозиция при хора). Бронхоалвеоларно възпаление на белите дробове е наблюдавано при някои кучета при доза  $\geq 20$  mg/kg/дневно ( $\geq 9$  пъти клинична експозиция според AUC при хора) и е било свързано с повърхностно и/или затруднено дишане.

Обратими хематологични ефекти са наблюдавани при кучета и плъхове след приложение на дабрафениб. В проучвания с продължителност до 13 седмици при кучета и плъхове са наблюдавани понижаване на броя на ретикулоцитите и/или еритроцитната маса (съответно  $\geq 10$  и  $1,4$  пъти клинична експозиция при хора).

В проучвания за токсичност при млади плъхове са наблюдавани ефекти върху растежа (по-малка дължина на дългите кости), бъбречна токсичност (тубулни депозити, повишена честота на кортикални кисти и тубулна базофилия, и обратимо повишаване на концентрациите на урея и/или креатинин) и тестикуларна токсичност (дегенерация и тубуларна дилатация) ( $\geq 0,2$  пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC).

Дабрафениб е показал фототоксичност в *in vitro* тест върху миши фибробласти 3T3 Neutral Red Uptake (NRU) и *in vivo* в дози  $\geq 100$  mg/kg ( $>44$  пъти клиничната експозиция при хора въз основа на  $C_{max}$ ) в проучване за перорална фототоксичност при неокосмени мишки.

### Комбинация с траметиниб

В проучване при кучета, при които дабрафениб и траметиниб са прилагани в комбинация в продължение на 4 седмици, признаците на гастроинтестинална токсичност и понижен брой на лимфните клетки в тимуса се наблюдават при по-ниска експозиция, отколкото при самостоятелно прилагане на траметиниб при кучета. Иначе се наблюдава подобна токсичност, както при сравними проучвания при монотерапия.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Манитол (E 421)

Микрокристална целулоза (E 460)

Кросповидон (E 1202)

Хипромелоза (E 464)

Ацесулфам калий (E 950)

Магнезиев стеарат (E 470b)

Изкуствен аромат на горски плодове (малтодекстрин, пропиленгликол [E 1520], изкуствени аромати, триетилцитрат [E 1505], бензилов алкохол [E 1519])

Силициев диоксид, колоиден безводен (E 551)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

#### Диспергираща се таблетка

2 години

#### Суспензия от диспергираща се таблетка

Да се използва до 30 минути след приготвяне.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Непрозрачна, бяла бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова капачка на винт, защитена от деца, и сушител силикагел.

Всяка бутилка съдържа 210 диспергиращи се таблетки и два контейнера с 2 g сушител. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да пазят контейнерите със сушител в бутилката и да не го гълтат.

Опаковките съдържат:

- 1 бутилка (210 диспергиращи се таблетки) и 2 чашки за дозиране.
- 2 бутилки (420 диспергиращи се таблетки) и 2 чашки за дозиране.

Всяка чашка за дозиране е с обем 30 ml с градуирани стъпки от 5 ml.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

#### Приготвяне на суспензия от диспергиращи се таблетки

- Предписаната доза Finlee диспергиращи се таблетки трябва да се постави в дозиращата чашка, съдържаща приблизително 5 ml или 10 ml негазирана питейна вода.
- Количеството негазирана питейна вода зависи от предписания брой диспергиращи се таблетки. За доза от 1 до 4 диспергиращи се таблетки, използвайте приблизително 5 ml вода; а за доза от 5 до 15 диспергиращи се таблетки, използвайте приблизително 10 ml вода.
- Може да са необходими 3 минути (или повече) за пълното диспергиране на таблетките.
- Съдържанието трябва внимателно да се разбърка с дръжката на чаена лъжичка от неръждаема стомана и след това да се приеме веднага.
- Приложете суспензията не по-късно от 30 минути след приготвяне (след като таблетките са напълно диспергирани). Ако са изминали повече от 30 минути, не използвайте суспензията.
- След прилагане на приготвената суспензия ще има останало количество от таблетката в чашката за дозиране. Може да е трудно да се види, че е останало количество. Добавете приблизително 5 ml негазирана питейна вода в същата чашка за дозиране и разбъркайте с дръжката на чаена лъжичка от неръждаема стомана, за да суспендирате всички останали частици. Трябва да се приложи цялото останало количество от чашката за дозиране.

## Приложение с използване на сонда за хранене или перорална спринцовка

- След като суспензията бъде приготвена, изтеглете цялото количество суспензия от чашката за дозиране със спринцовка, която е съвместима със сонда за хранене или е за перорално приложение.
- Ако се прилага чрез сонда за хранене, изплакнете сондата за хранене с негазирана питейна вода преди приложение и дозирайте суспензията в сондата за хранене, съгласно указанията за употреба на производителя, и изплакнете сондата за хранене с негазирана питейна вода след приложение.
- Ако се прилага чрез перорална спринцовка, поставете края на пероралната спринцовка вътре в устата, като върхът докосва вътрешната страна на някоя буза. Бавно натискайте буталото през цялото време до долу, за да се достави цялата доза.

Пълни указания за употреба с илюстрации са дадени в края на листовката за пациента, в точка „Указания за употреба“.

## Изхвърляне

Чашката за дозиране може да се използва до 4 месеца след първата употреба. След 4 месеца, чашката за дозиране трябва да се изхвърли с домашния отпадък.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/23/1767/001-002

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

15 ноември 2023 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova ulica 57  
1526, Ljubljana  
Словения

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovškova ulica 57  
1000, Ljubljana  
Словения

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Германия

Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes 764  
08013 Barcelona  
Испания

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**



## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Finlee 10 mg диспергиращи се таблетки  
дабрафениб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка диспергираща се таблетка съдържа дабрафениб мезилат, еквивалентен на 10 mg дабрафениб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа бензилов алкохол. Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Диспергиращи се таблетки

1 бутилка с 210 диспергиращи се таблетки + 2 чашки  
420 (2 бутилки с 210) диспергиращи се таблетки + 2 чашки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение  
Разтворете таблетките във вода преди гълтане.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Съдържа сушител, да не се изважда и да не се яде.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
Използвайте до 30 минути след приготвяне.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/23/1767/001

1 бутилка с 210 диспергиращи се таблетки + 2 чашки

EU/1/23/1767/002

420 (2 бутилки с 210) диспергиращи се таблетки + 2 чашки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Finlee 10 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА БУТИЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Finlee 10 mg диспергиращи се таблетки  
дабрафениб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка диспергираща се таблетка съдържа дабрафениб мезилат, еквивалентен на 10 mg дабрафениб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа бензилов алкохол. **Вижте листовката за допълнителна информация.**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Диспергиращи се таблетки

210 диспергиращи се таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение  
Разтворете таблетките във вода преди гълтане.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
Използвайте до 30 минути след приготвяне.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Europharm Limited

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/23/1767/001

1 бутилка с 210 диспергиращи се таблетки + 2 чашки

EU/1/23/1767/002

420 (2 бутилки с 210) диспергиращи се таблетки + 2 чашки

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Finlee 10 mg диспергиращи се таблетки дабрафениб (dabrafenib)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вашето дете да започне да приема това лекарство, тъй като тя съдържа важна информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като на Вашето дете.
- Ако Вашето дете получи някакви нежелани реакции, уведомете лекаря, фармацевта или медицинската сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- Информацията в тази листовка се отнася за Вас или Вашето дете, но в листовката е написано само „Вашето дете“.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Finlee и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да дадете Finlee
3. Как да дадете Finlee
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Finlee
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Finlee и за какво се използва

Finlee е лекарство, което съдържа активното вещество дабрафениб.

То се използва в комбинация с друго лекарство (траметиниб перорален разтвор) при деца на възраст 1 година или повече за лечение на вид мозъчен тумор, наречен глиом.

Finlee може да се използва при пациенти с:

- глиом от ниска степен
- глиом от висока степен, когато пациентът е получил поне едно лъчелечение и/или лечение с химиотерапия.

Finlee се използва за лечение на пациенти, чиито мозъчен тумор има специфична мутация (промяна) в ген, наречен BRAF. Тази мутация може да накара тялото да произвежда дефектни белтъци, което може да доведе до развитие на тумор. Лекарят ще направи изследване за тази мутация преди да започнете лечение.

В комбинация с траметиниб, Finlee се прицелва в дефектните белтъци, като забавя или спира развитието на тумора. **Прочетете също листовката на траметиниб перорален разтвор.**

## 2. Какво трябва да знаете, преди да дадете Finlee

### Не давайте Finlee

- ако Вашето дете е алергично към дабрафениб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с лекаря, преди да дадете Finlee. Лекарят трябва да знае, ако Вашето дете:

- има **проблеми с очите**, включително запушване на вената, през която се оттича кръвта от окото (оклузия на ретиналната вена) или подуване на окото, което може да се дължи на задръжка на течност (хориоретинопатия).
- има **сърдечни проблеми**, като сърдечна недостатъчност или проблеми със сърдечния ритъм.
- има или е имало някакви **проблеми с бъбреците**.
- има или е имало някакви **проблеми с черния дроб**.
- има или е имало някакви проблеми с **белия дроб или дишането**, включително затруднено дишане, често пъти съпроводено от суха кашлица, задух или умора.
- има или е имало някакви **стомашно-чревни проблеми** като дивертикулит (възпалено торбовидно разширение на стената на дебелото черво) или метастази в стомашно-чревния тракт.

Преди Вашето дете да започне да приема Finlee, по време на неговото лечение и след това, лекарят ще извършва прегледи, за да се избегнат усложнения.

### Прегледи на кожата

Finlee може да причини рак на кожата. Обикновено тези кожни промени остават локални и могат да бъдат отстранени чрез операция, а лечението с Finlee може да се продължи без прекъсване. Лекарят може да преглежда кожата на Вашето дете преди и редовно по време на лечението.

Проверявайте кожата на Вашето дете всеки месец по време на лечението и в продължение на 6 месеца след като то спре да приема това лекарство. **Информирайте лекаря** възможно най-скоро, ако забележите промени по кожата на Вашето дете като нова брадавица, разраняване на кожата или червеникава подутина, която кърви или не зараства, или промяна в размера или цвета на бенка.

### Деца на възраст под 1 година

Ефектите на Finlee при деца под 1 година не са известни. Затова Finlee не се препоръчва в тази възрастова група.

### Пациенти на възраст над 18 години

Информацията за лечение на пациенти по-възрастни от 18 години с глиом е ограничена, затова продължаването на лечението след тази възраст трябва да се оцени от лекар.

### Други лекарства и Finlee

Преди да започнете лечението трябва да кажете на лекаря, фармацевта или медицинската сестра, ако Вашето дете приема, наскоро е приемало или е възможно да приема други лекарства. Това включва и лекарства, които се отпускат без рецепта.



Някои лекарства може да повлияят на действието на Finlee или да повишат риска от поява на нежелани реакции при Вашето дете. Finlee също може да повлияе на действието на някои други лекарства. Такива лекарства са:

- лекарства, използвани за предпазване от бременност (контрацептиви), съдържащи хормони, като хапчета, инжекции или лепенки
- лекарства, използвани за разреждане на кръвта, като варфарин и аценокумарол
- лекарства, използвани за лечение на сърдечни заболявания, като дигоксин
- лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции, като итраконазол, вориконазол и позаконазол
- лекарства, използвани за лечение на заболяване на Кушинг, като кетоконазол
- някои лекарства, известни като блокери на калциевите канали, използвани за лечение на високо кръвно налягане, като дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин или верапамил
- лекарства, използвани за лечение на рак, като кабазитаксел
- някои лекарства, използвани за намаляване на мазнините (липидите) в кръвта, като гемфиброзил
- някои лекарства, използвани за лечение на определени психични заболявания, като халоперидол
- някои лекарства, известни като антибиотици, като кларитромицин, доксициклин и телитромицин
- някои лекарства, използвани за лечение на туберкулоза (ТВ), като рифампицин
- някои лекарства, използвани за намаляване нивата на холестерола, като аторвастатин и симвастатин
- някои лекарства, известни като имуносупресори, като циклоспорин, такролимус и сиролимус
- някои лекарства, известни като противовъзпалителни лекарства, като дексаметазон и метилпреднизолон
- някои лекарства, използвани за лечение на ХИВ, като ритонавир, ампренавир, индинавир, дарунавир, делавирдин, ефавиренц, фозампренавир, лопинавир, нелфинавир, типранавир, саквинавир и атазанавир
- някои лекарства, използвани за подпомагане на съня, като диазепам, мидазолам, золпидем
- някои лекарства, използвани за облекчаване на болка, като фентанил и метадон
- лекарства, използвани за лечение на гърчове (епилепсия), като фенитоин, фенобарбитал, примидон, валпроева киселина или карбамазепин
- лекарства, известни като антидепресанти, като нефазодон и растителното лекарство жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)

**Информирайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра**, ако Вашето дете приема някое от тези лекарства (или ако не сте сигурни). Лекарят може да реши да коригира дозата.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

#### *Бременност*

- Ако Вашата дъщеря е бременна или смятате, че може да е бременна, посъветвайте се с лекаря или медицинската сестра преди употребата на това лекарство. Възможно е Finlee да увреди плода.
- Ако Вашата дъщеря забременее, докато приема това лекарство, незабавно говорете с лекаря.

#### *Кърмене*

Не е известно дали Finlee преминава в кърмата. Ако Вашата дъщеря кърми или планира да кърми, трябва да се посъветвате с лекаря. Вие, Вашата дъщеря и лекарят ще решите дали Вашата дъщеря да приема Finlee или да кърми.

### *Фертилитет*

Finlee може да намали броя на сперматозоидите в спермата, като броят им може да не се върне до нормалните стойности след спиране на лечението с Finlee.

*Прием на Finlee с траметиниб перорален разтвор:* Траметиниб може да увреди фертилитета и при мъже, и при жени.

Преди започване на лечение с Finlee, говорете с лекаря за вариантите как да подобрите възможностите Вашето дете да има деца в бъдеще.

### *Контрацепция*

- Ако Вашата дъщеря може да забременее, то трябва да използва надежден метод за предпазване от бременност (контрацепция), докато приема Finlee в комбинация с траметиниб перорален разтвор и в продължение на поне 16 седмици след приема на последната доза Finlee в комбинация с траметиниб.
- Лекарствата за предпазване от бременност, които съдържат хормони (като хапчета, инжекции или лепенки), могат да не действат добре, докато приемате Finlee в комбинация с траметиниб перорален разтвор. Трябва да се използва друг ефективен метод за предпазване от бременност, за да се избегне риска от забременяване, докато се приема тази комбинация от лекарства. Обърнете се към лекаря или медицинската сестра за съвет.

### **Шофиране и работа с машини**

Finlee може да има нежелани лекарствени реакции, които може да повлияят способността на Вашето дете за шофиране, каране на велосипед/скутер, работа с машини или да участва в дейности, които изискват внимание. Ако Вашето дете има проблеми със зрението или ако се чувства уморено или слабо, или ако чувства липса на енергия, то трябва да избягва тези дейности.

Описание на тези нежелани реакции може да намерите в точка 4. Прочетете цялата информация в тази листовка за указания.

Говорете с лекаря, фармацевта или медицинската сестра, ако не сте сигурни за нещо. Заболяването на Вашето дете, симптомите и лечението може да повлияят също способността му за участие в тези дейности.

### **Finlee съдържа калий**

Това лекарство съдържа калий, по-малко от 1 mmol (39 mg) на максимална дневна доза, т.е. практически не съдържа калий.

### **Finlee съдържа бензилов алкохол**

Това лекарство съдържа <0,00078 mg бензилов алкохол във всяка диспергираща се таблетка.

Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Обърнете се към лекаря или фармацевта за съвет, ако Вашето дете е бременно или кърми, защото големи количества бензилов алкохол могат да се натрупат в организма му и може да причинят нежелана реакция (наречена „метаболитна ацидоза“).

Обърнете се към лекаря или фармацевта за съвет, ако Вашето дете има заболяване на бъбреците или черния дроб, защото големи количества бензилов алкохол могат да се натрупат в организма му и може да причинят нежелана реакция (наречена „метаболитна ацидоза“).

### 3. Как да давате Finlee

Винаги давайте това лекарство на Вашето дете точно както Ви е казал лекаря, фармацевта или медицинската сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра.

#### Колко да дадете

Лекарят ще определи точната доза Finlee въз основа на телесното тегло на Вашето дете.

Ако Вашето дете получи нежелани реакции, лекарят може да реши да намали дозата му.

#### Как да го давате

Моля, прочетете „Указания за употреба“ в края на тази листовка за детайли относно как да приготвите и дадете разтвора на диспергиращите се таблетки.

- **Давайте Finlee два пъти дневно.** Давайте Finlee по едно и също време всеки ден, това ще Ви помогне да не забравяте да давате лекарството. Давайте всяка доза Finlee през интервал от около 12 часа. Траметиниб перорален разтвор трябва да се приема само веднъж дневно. Давайте траметиниб перорален разтвор **или** със сутрешната доза Finlee, **или** с вечерната доза Finlee.
- **Давайте Finlee на празен стомах, поне един час преди или два часа след хранене.** Това означава, че:
  - след прием на Finlee, Вашето дете трябва да изчака **поне 1 час** преди да се храни.
  - след хранене, Вашето дете трябва да изчака **най-малко 2 часа** преди да приеме Finlee.
  - ако е необходимо, може да накърмите и/или да дадете адаптирано мляко.

#### Ако сте дали повече от необходимата доза Finlee

Ако сте дали твърде много Finlee, **свържете се с лекаря, фармацевта или медицинската сестра за съвет.** Ако е възможно, покажете им опаковката на Finlee и тази листовка.

#### Ако сте пропуснали да дадете Finlee

Ако закъснението при пропуснатата доза е по-малко от 6 часа, дайте я веднага след като се сетите.

Ако закъснението при пропуснатата доза е 6 часа или повече от 6 часа, пропуснете я. Дайте следващата доза по обичайното време и след това продължете да давате Finlee по обичайното време.

Не давайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

#### Ако Вашето дете повърне след прием на Finlee

Ако Вашето дете повърне след като приеме Finlee, не давайте друга доза до следващата планирана доза.

#### Ако сте спрели да давате Finlee

Давайте Finlee толкова дълго, колкото Ви е казал лекаря. Не спирайте, освен ако лекарят не Ви е посъветвал.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте лекаря, фармацевта или медицинската сестра.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Спрете да давате това лекарство и потърсете спешна медицинска помощ, ако Вашето дете има някои от тези симптоми:**

- изкашляне на кръв, кръв в урината, повръщано, в което има кръв или повръщано, което прилича на „утайка от кафе“, червени или черни изпражнения, които приличат на катран. Това може да са признаци на кървене.
- повишена температура (температура 38°C или повече).
- болка в гърдите или задух, придружени понякога с повишена температура или кашлица. Това може да са признаци на пневмонит или възпаление на белите дробове (интерстициална белодробна болест).
- замъглено зрение, загуба на зрение или други промени в зрението. Това може да са признаци на отлепване на ретината.
- зачервени очи, очна болка, повишена чувствителност към светлина. Това може да са признаци на увеит.
- необяснима мускулна болка, мускулни спазми или мускулна слабост, тъмна урина. Това може да са признаци на рабдомиолиза.
- силна болка в корема. Това може да е признак на панкреатит.
- повишена температура, подути лимфни възли, кръвонасядане или кожен обрив по едно и също време. Това може да е признак на състояние, при което имунната система образува твърде много клетки за борба с инфекциите, което може да причини различни симптоми (така наречената хемофагоцитна лимфохистиоцитоза).
- червеникави плаки по тялото, които са кръгли или с формата на мишена, със или без мехури в центъра, лющене на кожата, язви в устата, гърлото, носа, по гениталиите и в очите. Това може да са признаци на сериозни кожни обриви, които може да са животозастрашаващи, като могат да бъдат предшествани от повишена температура и грипopodobни симптоми (синдром на Стивънс-Джонсън), обширен обрив, повишена температура и увеличени лимфни възли (DRESS).

#### Други възможни нежелани реакции

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Главоболие
- Замаяност
- Кашлица
- Диария, гадене, повръщане, запек, болка в стомаха
- Кожни проблеми като обрив, акнеiformен обрив, суха или сърбяща кожа, зачервяване на кожата
- Инфекция на нокътното ложе
- Болка в ръцете, краката или ставите
- Липса на енергия или чувство на слабост или умора
- Повишаване на телесното тегло
- Повишаване на чернодробните ензими, установено при кръвни изследвания
- Понижение на броя на белите кръвни клетки (неутропения, левкопения)
- Понижение на броя на червените кръвни клетки (анемия)

### **Чести** (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Инфекции на горните дихателни пътища със симптоми като възпалено гърло и запушен нос (назофарингит)
- Често уриниране с болка или усещане за парене (инфекция на пикочните пътища)
- Кожни нежелани реакции, включително инфекция на кожата (целулит), възпаление на космените фоликули в кожата, възпалена лющеща се кожа (генерализиран ексфолиативен дерматит), израстъци подобни на брадавици (кожен папилом), задебеляване на външния слой на кожата (хиперкератоза)
- Намален апетит
- Ниско кръвно налягане (хипотония)
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Задух
- Възпаление на устата или язви в устата, възпаление на лигавиците
- Възпаление на подкожната мастна тъкан (паникулит)
- Необичаен косопад или изтъняване на косата
- Зачервени, болезнени длани и ходила (синдром ръка-крак)
- Мускулни спазми
- Треска
- Алергични реакции (свръхчувствителност)
- Дехидратация
- Проблеми със зрението, включително замъглено зрение
- Понижена сърдечна честота (брадикардия)
- Умора, дискомфорт в гърдите, виене на свят, палпитации (намалена фракция на изтласкване)
- Оток на тъканите (подуване)
- Мускулна болка (миалгия)
- Умора, втрисане, възпалено гърло, болка в ставите или мускулите (грипоподобни симптоми)
- Отклонения в резултатите от изследвания на креатинфосфокиназа, ензим, който се среща главно в сърцето, мозъка и скелетните мускули
- Повишени нива на кръвната захар
- Ниски нива на натрий или фосфати в кръвта
- Понижени нива на тромбоцитите в кръвта (клетки, които подпомагат кръвосъсирването)

### **Нечести** (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Възпаление на червата (колит)
- Напукана кожа
- Нощно изпотяване
- Прекомерно изпотяване

В допълнение към нежеланите реакции, описани по-горе, следните нежелани реакции към момента са съобщавани само при възрастни пациенти, но може да се появят също и при деца:

- сухота в устата
- повишена чувствителност на кожата към слънцето
- бъбречна недостатъчност
- доброкачествен кожен тумор (акрохордон)
- възпалително заболяване, засягащо основно кожата, белите дробове, очите и лимфните възли (саркоидоза)
- възпаление на бъбреците
- дупка (перфорация) в стомаха или тънките черва
- възпаление на сърдечния мускул, което може да доведе до задух, повишена температура, сърцебиене и гръдна болка

## **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако Вашето дете получи някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете лекаря, фармацевта или медицинската сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Finlee**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Приложете разтвора не по-късно от 30 минути след разтварянето на таблетките.

Това лекарство не изисква специални температурни условия на съхранение.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте фармацевта как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Finlee**

- Активно вещество: дабрафениб. Всяка диспергираща се таблетка съдържа дабрафениб мезилат, еквивалентен на 10 mg дабрафениб.
- Други съставки: манитол (E 421), микрокристална целулоза (E 460), кросповидон (E 1202), хипромелоза (E 464), ацесулфам калий (E 950) (вижте точка 2), магнезиев стеарат (E 470b), изкуствен аромат на горски плодове (малтодекстрин, пропиленгликол [E 1520], изкуствени аромати, триетилцитрат [E 1505], бензилов алкохол [E 1519] [вижте точка 2]) и колоиден безводен силициев диоксид (E 551).

### **Как изглежда Finlee и какво съдържа опаковката**

Finlee 10 mg диспергиращи се таблетки са бели до бледожълти, кръгли 6 mm таблетки, с “D”, отбелязано от едната страна, и “NVR” от другата страна.

Бутилките са от бяла пластмаса с пластмасови капачки с резба.

Бутилките съдържат също сушител от силикагел, поставен в малки контейнери с цилиндрична форма. Сушителите трябва да се оставят вътре в бутилката и не трябва да се ядат.

Finlee 10 mg диспергиращи се таблетки са налични в опаковки, съдържащи 1 или 2 бутилки (210 или 420 диспергиращи се таблетки) и 2 дозиращи чашки.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Ирландия

**Производител**

Lek Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova ulica 57  
1526, Ljubljana  
Словения

**Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC**

Verovškova ulica 57  
1000, Ljubljana  
Словения

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Германия

**Novartis Farmacéutica S.A.**

Gran Via de les Corts Catalanes 764  
08013 Barcelona  
Испания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Тél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Тел: +420 225 775 111

**Danmark**

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Тел: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Тел: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Тел: +34 93 306 42 00

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Тел: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Тél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Тел.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Тел: +31 88 04 52 111

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Тел: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Тел.: +48 22 375 4888

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

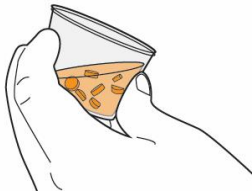
**Дата на последно преразглеждане на листовката**

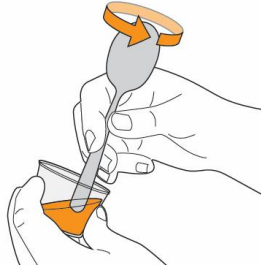

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.



## УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

<b>ТОЧКА А ПРИЛОЖЕНИЕ ЧРЕЗ ЧАШКА ЗА ДОЗИРАНЕ</b>	
<p><b>Трябва да разтворите таблетките във вода преди да дадете Finlee. Следвайте указанията по-долу, за да разтворите таблетките във вода.</b></p> <p>Ако Finlee разтвор попадне върху кожата Ви, измийте добре мястото със сапун и вода.</p> <p>Ако Finlee разтвор попадне в очите Ви, изплакнете ги добре със студена вода.</p> <p>В случай на разливане, следвайте информацията в точка “ПОЧИСТВАНЕ ПРИ РАЗЛИВАНЕ”.</p>	
1	
<p>Измийте и подсушете ръцете си преди да приложите Finlee.</p>	
2	
<p>Добавете негазирана питейна вода в чашката за дозиране:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Около 5 ml за 1 до 4 таблетки</li> <li>○ Около 10 ml за 5 до 15 таблетки</li> </ul>	
3	
<p>Отстранете защитената от деца капачка, като я натиснете надолу и завъртите в посока обратна на часовниковата стрелка.</p>	
4	
<p>Отбройте предписания брой таблетки в ръката си и ги поставете в дозиращата чашка.</p> <p>Бутилката съдържа 2 пластмасови контейнера със сушител от силикагел, който запазва таблетките сухи.</p> <p>Върнете обратно контейнерите в бутилката, ако изпаднат.</p> <p><b>Не</b> изхвърляйте контейнерите.</p> <p>Затворете бутилката с капачката.</p> <p>Съхранявайте затворената бутилка в картонената опаковка на място, недостъпно за деца.</p>	
	

<p>5</p> <p>Наклонете леко чашката за дозиране и внимателно разбъркайте с дръжката на чаена лъжичка от неръждаема стомана, докато таблетките се разтворят напълно (може да отнеме 3 минути или повече). Разтворът ще е мътно бял, когато е готов.</p> <p>Приложете развора не по-късно от 30 минути след разтварянето на таблетките.</p>	
<p>6</p> <p>Уверете се, че Вашето дете е изпило цялото количество разтвор от чашката за дозиране.</p>	
<p>7</p> <p>Добавете около 5 ml негазирана питейна вода към празната чашка за дозиране и разбъркайте с дръжката на чаена лъжичка от неръждаема стомана (ще има остатък от таблетките в чашката за дозиране, който може да е трудно да се види).</p>	
<p>8</p> <p>Уверете се, че Вашето дете е изпило цялото количество разтвор от чашката за дозиране.</p>	
<p>9</p> <p>Ако са предписани 5 до 15 таблетки: повторете Стъпки 7 до 8.</p>	
<p>10</p> <p>За указания за почистване, вижте “ТОЧКА В”.</p>	

**ТОЧКА Б ПРИЛОЖЕНИЕ ЧРЕЗ ПЕРОРАЛНА СПРИНЦОВКА ИЛИ СОНДА ЗА ХРАНЕНЕ**

**Минимален размер на сондата за хранене:**

Вашата доза	Минимален размер
1 до 3 таблетки	10 френски размер
4 до 15 таблетки	12 френски размер

1

Следвайте Стъпки 1 до 5 в “ТОЧКА А”, за да разтворите таблетките, после следвайте Стъпка 2 от тази точка.

2

Изтеглете цялото количество разтвор от чашката за дозиране в спринцовка, съвместима със сондата за хранене или за перорално приложение.

3а

**Приложение чрез перорална спринцовка:**  
Поставете края на пероралната спринцовка вътре в устата като върха докосне вътрешността на една от бузите.

Бавно натиснете буталото до долу, за да дадете цялата доза.

**ВНИМАНИЕ:** Приложението на Finlee в гърлото или натискане на буталото прекалено бързо, може да предизвика задавяне.



3б

**Приложение чрез сонда за хранене:**  
Поставете разтвора в сондата за хранене, съгласно указанията на производителя на сондата за хранене.

4

Добавете около 5 ml негазирана питейна вода към празната чашка за дозиране и разбъркайте с дръжката на чаена лъжичка от неръждаема стомана (ще има остатък от таблетките в чашката за дозиране, който може да е трудно да се види).

5	Изтеглете цялото количество разтвор от чашката за дозиране в спринцовка, съвместима със сондата за хранене или за перорално приложение.
6	Вкарайте разтвора в сондата за хранене или по вътрешната страна на бузата.
7	Повторете Стъпки 4 до 6 общо 3 пъти, за да дадете цялата доза.
8	За указания за почистване, вижте “ТОЧКА В”.

## **ТОЧКА В ПОЧИСТВАНЕ**

### **Чашка за дозиране**

- Изплакнете чашката за дозиране с вода веднага след приема на дозата. Не използвайте гореща вода, тъй като чашката за дозиране може да се деформира.
- Изтръскайте останалата вода и подсушете като използвате чисти хартиени салфетки.
- Винаги дръжте отделно чашката за дозиране от другите кухненски пособия, за да избегнете замърсяване.
- Ако и двете чашки за дозиране се замърсят и не може да се почистят само с вода, свържете се с Вашия фармацевт за нова чашка за дозиране.

### **Чаена лъжичка**

- Измийте чаената лъжичка на ръка с топла, сапунена вода или я измийте в съдомиялна машина.

### **Перорална спринцовка**

Ако е използвана, почистете пероралната спринцовка както следва:

1. Напълнете чаша с топла, сапунена вода.
2. Поставете пероралната спринцовка в чашата с топла, сапунена вода.
3. Изтеглете вода с пероралната спринцовка и я изпразнете отново 4 до 5 пъти.
4. Отделете буталото от цилиндъра на спринцовката.
5. Изплакнете чашата, буталото и цилиндъра на спринцовката с топла вода от чешмата.
6. Поставете буталото и цилиндъра на спринцовката на суха повърхност, за да изсъхнат на въздух преди следващата употреба.

Може да използвате чашката за дозиране до 4 месеца след първата употреба. След 4 месеца, изхвърлете чашката за дозиране в контейнера за домашни отпадъци.

## **ПОЧИСТВАНЕ ПРИ РАЗЛИВАНЕ**

Следвайте следните стъпки, ако разлеее някакво количество от Finlee разтвор:

1. Поставете си латексови ръкавици.
2. Попийте изцяло разтвора като използвате абсорбиращ материал, като хартиени салфетки, напоени със смес от вода и домашен дезинфектант.
3. Почистете повторно с нов напоен абсорбиращ материал поне 3 пъти, докато площта се почисти.
4. Подсушете мястото с хартиени салфетки.
5. Изхвърлете всички материали за еднократна употреба, използвани за почистване на разлятото количество, в пластмасова торбичка, която се запечатва.
6. Попитайте фармацевта как да изхвърлите пластмасовата торбичка.
7. Измийте добре ръцете си със сапун и вода.