МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003806- 050717
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Регистрационное удостоверение № ЛП-003806
Дата регистрации 22.08.2016

Альвоген ИПКо С.а.р.л., Люксембург
Alvogen IPCo S.a.r.l.
5 Rue Heienhaff, L-1736, Senningerberg, Luxemburg
(наименование юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение, адрес)

Ксалвобин
наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой 150 мг 500 мг
лекарственная форма, дозировка

Ремедика Лтд., Кипр
наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 050717 201_ г.

Старая редакция	Новая редакция
Побочное действие Частота развития нежелательных реакций изложена в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (≥1/10000 и <1/1000), очень редко (<1/10000, включая отдельные случаи). Приведенные ниже нежелательные реакции перечислены в порядке клинической значимости. Наиболее часто встречающимися и/или клиническими значимыми нежелательными реакциями в ходе терапии препаратом ***Ксалвобин*** были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)	**Побочное действие** Частота развития нежелательных реакций изложена в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥1/1000 до <1/100), редко (≥1/10000 и <1/1000), очень редко (<1/10000, включая отдельные случаи). Приведенные ниже нежелательные реакции перечислены в порядке клинической значимости. Наиболее часто встречающимися и/или клиническими значимыми нежелательными реакциями в ходе терапии препаратом ***Ксалвобин*** были нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

Старая редакция	Новая редакция
(особенно диарея, тошнота, рвота, боли в животе, стоматит), ладонно-подошвенный синдром, утомляемость, сонливость, анорексия, проявления кардиотоксичности, нарастание почечной недостаточности у пациентов с нарушениями функции почек в анамнезе, тромбоз/эмболия.	(особенно диарея, тошнота, рвота, боли в животе, стоматит), ладонно-подошвенный синдром, утомляемость, сонливость, анорексия, проявления кардиотоксичности, нарастание почечной недостаточности у пациентов с нарушениями функции почек в анамнезе, тромбоз/эмболия.
Монотерапия препаратом Ксалвобин	***Монотерапия препаратом Ксалвобин***
Инфекционные и паразитарные заболевания: часто – герпес, вирусная инфекция, назофарингит, инфекция нижних дыхательных путей; нечасто – сепсис, инфекция мочевыводящих путей, целлюлит, тонзиллит, фарингит, кандиоз ротовой полости, грипп, гастроэнтерит, грибковые инфекции, инфекции, абсцесс зуба.	*Инфекционные и паразитарные заболевания:* часто – герпес, вирусная инфекция, назофарингит, инфекция нижних дыхательных путей; нечасто – сепсис, инфекция мочевыводящих путей, целлюлит, тонзиллит, фарингит, **кандидоз** ротовой полости, грипп, гастроэнтерит, грибковые инфекции, инфекции, абсцесс зуба.
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования: нечасто – липома.	*Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования:* нечасто – липома.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: часто – нейтропения, анемия; нечасто – фебрильная нейтропения, панцитопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, увеличение международного соотношение (МНО), удлинение протромбинового времени.	*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* часто – нейтропения, анемия; нечасто – фебрильная нейтропения, панцитопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, лейкопения, гемолитическая анемия, увеличение международного соотношение (МНО), удлинение протромбинового времени.
Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто - повышение чувствительности.	*Нарушения со стороны иммунной системы:* нечасто - повышение чувствительности.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто - анорексия; часто - дегидратация, снижение аппетита,	*Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* очень часто - анорексия; часто - дегидратация, снижение аппетита,

Старая редакция	Новая редакция
снижение массы тела; нечасто – сахарный диабет, гипокалиемия, расстройство пищеварения, гипертриглицердермия.	снижение массы тела; нечасто – сахарный диабет, гипокалиемия, расстройство пищеварения, гипертриглицердермия.
Нарушения со стороны психики: нечасто – спутанность сознания, панические атаки, подавленное настроение, снижение либидо.	*Нарушения со стороны психики:* нечасто – спутанность сознания, панические атаки, подавленное настроение, снижение либидо.
Нарушения со стороны нервной системы: часто - головная боль, головокружение (кроме вертиго), вялость, парестезии, дисгевзия (извращение вкуса); нечасто – афразия, расстройство памяти, атаксия, обморок, нарушение равновесия, потеря чувствительности, периферическая нейропатия.	*Нарушения со стороны нервной системы:* часто - головная боль, головокружение (кроме вертиго), вялость, парестезии, дисгевзия (извращение вкуса); нечасто – **афазия**, расстройство памяти, атаксия, обморок, нарушение равновесия, потеря чувствительности, периферическая нейропатия.
Нарушения со стороны органа зрения: часто - повышенное слезоотделение, конъюнктивит; нечасто – снижение остроты зрения, диплопия.	*Нарушения со стороны органа зрения:* часто - повышенное слезоотделение, конъюнктивит; нечасто – снижение остроты зрения, диплопия.
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: нечасто – вертиго, боль в ушах.	*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* нечасто – вертиго, боль в ушах.
Нарушения со стороны сердца: нечасто – стенокардия, в том числе нестабильная, аритмия, синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения.	*Нарушения со стороны сердца:* нечасто – стенокардия, в том числе нестабильная, аритмия, синусовая тахикардия, ощущение сердцебиения.
Нарушения со стороны сосудов: часто - тромбофлебит, нечасто – тромбоз глубоких вен, повышение артериального давления, петехии, понижение артериального давления, «приливы», похолодание дистальных отделов конечностей.	*Нарушения со стороны сосудов:* часто - тромбофлебит, нечасто – тромбоз глубоких вен, повышение артериального давления, петехии, понижение артериального давления, «приливы», похолодание дистальных отделов конечностей.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – носовое	*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* часто – носовое

Старая редакция	Новая редакция
кровотечение, ринорея; нечасто – пневмоторакс, кровохарканье, бронхиальная астма, одышка при физической нагрузке. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто - диарея, рвота, тошнота, стоматит (в том числе язвенный), боли в животе; часто - запор, боли в эпигастрии, диспепсия; нечасто – кишечная непроходимость, асцит, энтерит, гастрит, дисфагия, боль в нижней части живота, дискомфорт в животе, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, колит, кровь в стуле. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* часто – нарушения функциональных тестов печени, гипербилирубинемия; нечасто – желтуха. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* очень часто - ладонно-подошвенный синдром (парестезии, отек, гиперемия, шелушение кожи, образование волдырей), дерматит; часто - гиперпигментация кожи, макулярная сыпь, сыпь, нарушение пигментации кожи, алопеция, эритема, сухость кожи; нечасто – волдыри, язвы кожи, крапивница, ладонная эритема, отек лица, пурпура. У менее чем у 2% пациентов в 7 завершенных клинических исследованиях (N=949) сообщалось о трещинах кожи, по крайней мере, предположительно связанных с терапией капецитабином. *Нарушения со стороны костно-мышечной*	кровотечение, ринорея; нечасто – пневмоторакс, кровохарканье, бронхиальная астма, одышка при физической нагрузке. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто - диарея, рвота, тошнота, стоматит (в том числе язвенный), боли в животе; часто - запор, боли в эпигастрии, диспепсия; нечасто – кишечная непроходимость, асцит, энтерит, гастрит, дисфагия, боль в нижней части живота, дискомфорт в животе, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, колит, кровь в стуле. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* часто – нарушения функциональных тестов печени, гипербилирубинемия; нечасто – желтуха. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* очень часто - ладонно-подошвенный синдром (парестезии, отек, гиперемия, шелушение кожи, образование волдырей: **в ходе пострегистрационного применения было выявлено, что персистирующий или тяжелый ладонно-подошвенный синдром (степень 2 и выше) может привести к утрате отпечатков пальцев)**, дерматит; часто - гиперпигментация кожи, макулярная сыпь, сыпь, нарушение пигментации кожи, алопеция, эритема, сухость кожи; нечасто – волдыри, язвы кожи, крапивница, ладонная эритема, отек лица, пурпура. У менее чем у 2 % пациентов в 7 завершенных

Старая редакция	Новая редакция
системы и соединительной ткани: часто – боли в конечностях, боли в спине; нечасто – опухание суставов, боли в костях, боль в области лица, скованность, мышечная слабость. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* нечасто – гидронефроз, недержание мочи, гематурия, никтурия, повышенное содержание креатинина в крови. *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* нечасто - влагалищные кровотечения. *Общие расстройства и реакции в месте введения:* очень часто – утомляемость, сонливость; часто – периферические отеки, недомогания, боль в груди, лихорадка, слабость, астения; нечасто – отеки, озноб, гриппоподобный синдром, дрожь, повышение температуры тела. *Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:* часто - гипербилирубинемия. *Следующие нежелательные реакции являются проявлениями токсичности*, известными для терапии фторпиримидинами; сообщалось, по крайней мере, о косвенной связи между развитием таких реакций и применением препарата капецитабина у менее чем у 5% пациентов, участвовавших в 7 завершенных клинических исследованиях (N=949): *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* сухость во рту,	клинических исследованиях (N=949) сообщалось о трещинах кожи, по крайней мере, предположительно связанных с терапией капецитабином. *Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* часто – боли в конечностях, боли в спине; нечасто – опухание суставов, боли в костях, боль в области лица, скованность, мышечная слабость. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* нечасто – гидронефроз, недержание мочи, гематурия, никтурия, повышенное содержание креатинина в крови. *Нарушения со стороны половых органов и молочной железы:* нечасто - влагалищные кровотечения. *Общие расстройства и реакции в месте введения:* очень часто – утомляемость, сонливость; часто – периферические отеки, недомогания, боль в груди, лихорадка, слабость, астения; нечасто – отеки, озноб, гриппоподобный синдром, дрожь, повышение температуры тела. *Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований:* часто - гипербилирубинемия. *Следующие нежелательные реакции являются проявлениями токсичности*, известными для терапии фторпиримидинами; сообщалось, по крайней мере, о косвенной связи между развитием таких реакций и применением

Старая редакция	Новая редакция
метеоризм, нежелательные реакции, связанные с воспалением/изъязвлением слизистых оболочек, такие как: эзофагит, гастрит, дуоденит, колит, желудочно-кишечное кровотечение. *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:* отеки нижних конечностей, кардиалгии, включая стенокардию, кардиомиопатия, ишемия миокарда, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, внезапная смерть, тахикардия, наджелудочковые аритмии, включая фибрилляцию предсердий, желудочковые экстрасистолы. *Нарушения со стороны нервной системы:* нарушение вкуса, бессонница, спутанность сознания, энцефалопатия, симптомы мозжечковых нарушений (атаксия, дизартрия, нарушение равновесия и координации). *Нарушения со стороны психики:* депрессия. *Инфекционные и паразитарные заболевания:* инфекционные осложнения, связанные с миелосупрессией, ослаблением иммунитета и/или мукозитом, такие как местные и фатальные системные инфекции (бактериальной, вирусной или грибковой этиологии) и сепсис. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* анемия, миелосупрессия, панцитопения. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* зуд, очаговое шелушение кожи, гиперпигментация кожи, изменения ногтей,	препарата капецитабина у менее чем у 5% пациентов, участвовавших в 7 завершенных клинических исследованиях (N=949): *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* сухость во рту,метеоризм, нежелательные реакции, связанные с воспалением/изъязвлением слизистых оболочек, такие как: эзофагит, гастрит, дуоденит, колит, желудочно-кишечное кровотечение. *Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:* отеки нижних конечностей, кардиалгии, включая стенокардию, кардиомиопатия, ишемия миокарда, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, внезапная смерть, тахикардия, наджелудочковые аритмии, включая фибрилляцию предсердий, желудочковые экстрасистолы. *Нарушения со стороны нервной системы:* нарушение вкуса, бессонница, спутанность сознания, энцефалопатия, симптомы мозжечковых нарушений (атаксия, дизартрия, нарушение равновесия и координации). *Нарушения со стороны психики:* депрессия. *Инфекционные и паразитарные заболевания:* инфекционные осложнения, связанные с миелосупрессией, ослаблением иммунитета и/или мукозитом, такие как местные и фатальные системные инфекции (бактериальной, вирусной или грибковой этиологии) и сепсис. *Нарушения со стороны крови и*

Старая редакция	Новая редакция
реакции фотосенсибилизации, лучевой дерматит. *Нарушения со стороны органа зрения:* раздражение глаз. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* одышка, кашель. *Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* артралгия, миалгия, боль в спине. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* боль в груди (некардиальной этиологии), боль в конечностях. ***Применение препарата Ксалвобин в комбинированной терапии*** Профиль безопасности не отличался при назначении по различным показаниям и при различных комбинациях, однако нежелательные реакции, перечисленные при монотерапии, могут наблюдаться с большей частотой при применении препарата ***Ксалвобин*** в комбинированной терапии. Ниже представлены нежелательные реакции, которые наблюдались дополнительно к таковым при монотерапии. *Инфекционные и паразитарные заболевания:* часто – кандиоз слизистой оболочки ротовой полости, опоясывающий герпес, инфекции мочевыводящих путей, инфекции верхних дыхательных путей, ринит, грипп, инфекция, герпес полости рта. *Нарушения со стороны крови и*	*лимфатической системы:* анемия, миелосупрессия, панцитопения. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* зуд, очаговое шелушение кожи, гиперпигментация кожи, изменения ногтей,реакции фотосенсибилизации, лучевой дерматит. *Нарушения со стороны органа зрения:* раздражение глаз. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* одышка, кашель. *Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* артралгия, миалгия, боль в спине. *Общие расстройства и нарушения в месте введения:* боль в груди (некардиальной этиологии), боль в конечностях. ***Применение препарата Ксалвобин в комбинированной терапии*** Профиль безопасности не отличался при назначении по различным показаниям и при различных комбинациях, однако нежелательные реакции, перечисленные при монотерапии, могут наблюдаться с большей частотой при применении препарата ***Ксалвобин*** в комбинированной терапии. Ниже представлены нежелательные реакции, которые наблюдались дополнительно к таковым при монотерапии. *Инфекционные и паразитарные заболевания:* часто – **кандидоз** слизистой оболочки ротовой полости, опоясывающий

Старая редакция	Новая редакция
лимфатической системы: очень часто – нейтропения (в том числе нейтропения 3-4 степени, ассоциированная с повышением температуры тела выше 38°С), лейкопения, фебрильная нейтропения, анемия, тромбоцитопения; часто – миелосупрессия. *Нарушения со стороны иммунной системы:* часто - повышенная чувствительность. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* очень часто – снижение аппетита, снижение массы тела; часто – гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипокальциемия, гипергликемия. *Нарушения со стороны психики:* часто – расстройства сна, тревога. *Нарушения со стороны нервной системы:* очень часто - периферическая невропатия, периферическая сенсорная невропатия, нарушение вкуса, парестезия и дизестезия, дисгевзия, головная боль; часто – нейротоксичность, тремор, невралгия, гипестезия. *Нарушения со стороны органа зрения:* очень часто – слезотечение; часто – нарушение зрения, сухость глаз, боль в глазах, нечеткость зрительного восприятия. *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* часто – «звон» в ушах, тугоухость. *Нарушения со стороны сердца:* часто – фибрилляция предсердий, ишемия/инфаркт миокарда. *Нарушения со стороны сосудов:* очень	герпес, инфекции мочевыводящих путей, инфекции верхних дыхательных путей, ринит, грипп, инфекция, герпес полости рта. *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* очень часто – нейтропения (в том числе нейтропения 3-4 степени, ассоциированная с повышением температуры тела выше 38°С), лейкопения, фебрильная нейтропения, анемия, тромбоцитопения; часто – миелосупрессия. *Нарушения со стороны иммунной системы:* часто - повышенная чувствительность. *Нарушения со стороны обмена веществ и питания:* очень часто – снижение аппетита, снижение массы тела; часто – гипокалиемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гипокальциемия, гипергликемия. *Нарушения со стороны психики:* часто – расстройства сна, тревога. *Нарушения со стороны нервной системы:* очень часто - периферическая невропатия, периферическая сенсорная невропатия, нарушение вкуса, парестезия и дизестезия, дисгевзия, головная боль; часто – нейротоксичность, тремор, невралгия, гипестезия. *Нарушения со стороны органа зрения:* очень часто – слезотечение; часто – нарушение зрения, сухость глаз, боль в глазах, нечеткость зрительного восприятия. *Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения:* часто – «звон» в

Старая редакция	Новая редакция
часто - тромбоз/эмболия, повышение артериального давления (АД), отек нижних конечностей; часто – гиперемия, снижение артериального давления, гипертонический криз, «приливы», флебит. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* очень часто - дизестезия глотки, боль в горле; часто – носовое кровотечение, дисфония, ринорея, икота, боль в глотке и гортани. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто – запор, диспепсия; часто – кровотечения из верхних отделов ЖКТ, язвы в полости рта, гастрит, вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, боль в полости рта, дисфагия, ректальное кровотечение, боли в нижней части живота, дизестезия, парестезия и гиперстезия в области рта, дискомфорт в животе. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* часто – нарушение функции печени; *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* очень часто – алопеция, изменение ногтей; часто – гипергидроз, эритематозная сыпь, крапивница, ночная потливость. *Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:* очень часто – миалгия, артралгия, боль в конечностях; часто – боль в челюсти, мышечные спазмы, тризм, мышечная слабость.	ушах, тугоухость. *Нарушения со стороны сердца:* часто – фибрилляция предсердий, ишемия/инфаркт миокарда. *Нарушения со стороны сосудов:* очень часто - тромбоз/эмболия, повышение артериального давления (АД), отек нижних конечностей; часто – гиперемия, снижение артериального давления, гипертонический криз, «приливы», флебит. *Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* очень часто - дизестезия глотки, боль в горле; часто – носовое кровотечение, дисфония, ринорея, икота, боль в глотке и гортани. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* очень часто – запор, диспепсия; часто – кровотечения из верхних отделов ЖКТ, язвы в полости рта, гастрит, вздутие живота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, боль в полости рта, дисфагия, ректальное кровотечение, боли в нижней части живота, дизестезия, парестезия и гиперстезия в области рта, дискомфорт в животе. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* часто – нарушение функции печени; *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* очень часто – алопеция, изменение ногтей; часто – гипергидроз, эритематозная сыпь, крапивница, ночная потливость. *Нарушения со стороны костно-мышечной*

Старая редакция	Новая редакция
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто – гематурия, протеинурия, снижение клиренса креатинина, дизурия. *Общие расстройства и реакции в месте введения:* очень часто – повышенная чувствительность к высоким и низким температурам, слабость, вялость; часто - лихорадка, боль в месте введения, воспаление слизистой оболочки, озноб, гриппоподобный синдром, боль в груди, кровоподтеки. В клинических исследованиях и в постмаркетинговом периоде регистрировались случаи печеночной недостаточности и холестатического гепатита. Причинно-следственная связь с препаратами капецитабина не установлена. При терапии препаратами капецитабина в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами часто (но менее чем у 5 % пациентов) сообщалось о случаях реакций гиперчувствительности (2 %) и ишемии/инфаркта миокарда (3 %). Ниже представлена информация по отдельным нежелательным реакциям. *Диарея* Диарея наблюдалась у 50 % пациентов в ходе терапии капецитабином. В результате мета-анализа 14 клинических исследований, включавших более 4700 пациентов, получавших терапию капецитабином, были выявлены ковариаты, которые статистически ассоциировались с	*системы и соединительной ткани:* очень часто – миалгия, артралгия, боль в конечностях; часто – боль в челюсти, мышечные спазмы, тризм, мышечная слабость. *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* часто – гематурия, протеинурия, снижение клиренса креатинина, дизурия. *Общие расстройства и реакции в месте введения:* очень часто – повышенная чувствительность к высоким и низким температурам, слабость, вялость; часто - лихорадка, боль в месте введения, воспаление слизистой оболочки, озноб, гриппоподобный синдром, боль в груди, кровоподтеки. В клинических исследованиях и в постмаркетинговом периоде регистрировались случаи печеночной недостаточности и холестатического гепатита. Причинно-следственная связь с препаратами капецитабина не установлена. При терапии препаратами капецитабина в комбинации с другими химиотерапевтическими препаратами часто (но менее чем у 5 % пациентов) сообщалось о случаях реакций гиперчувствительности (2 %) и ишемии/инфаркта миокарда (3 %). Ниже представлена информация по отдельным нежелательным реакциям. *Диарея* Диарея наблюдалась у 50 % пациентов в ходе терапии капецитабином. В результате

Старая редакция	Новая редакция
увеличением риска развития диареи: увеличение начальной дозы капецитабина (в граммах), удлинение исследуемого периода терапии (в неделях), увеличение возраста (на каждые 10 лет) и женский пол. Ковариаты, статистически ассоциировавшиеся с уменьшением риска развития диареи: увеличение кумулятивной дозы капецитабина (0.1 х кг), увеличение относительной интенсивности дозы в первые 6 недель терапии (см. раздел «Особые указания»). *Кардиотоксичность* В результате анализа профиля безопасности семи клинических исследований при участии 949 пациентов, получавших капецитабин в качестве монотерапии, были выявлены следующие нежелательные реакции (частота менее 0,1 %): кардиомиопатия, сердечная недостаточность, внезапная остановка сердца и желудочковая экстрасистолия (см. раздел «Особые указания»). *Энцефалопатия* Энцефалопатия также ассоциировалась с приемом капецитабина в качестве монотерапии (частота менее 0,1 %). **Нежелательные реакции в особых клинических группах** *Пациенты пожилого возраста* В ходе анализа профиля безопасности у пациентов в возрасте ≥60 лет, получавших капецитабин в комбинации с доцетакселом, а также в качестве монотерапии, было	мета-анализа 14 клинических исследований, включавших более 4700 пациентов, получавших терапию капецитабином, были выявлены ковариаты, которые статистически ассоциировались с увеличением риска развития диареи: увеличение начальной дозы капецитабина (в граммах), удлинение исследуемого периода терапии (в неделях), увеличение возраста (на каждые 10 лет) и женский пол. Ковариаты, статистически ассоциировавшиеся с уменьшением риска развития диареи: увеличение кумулятивной дозы капецитабина (0.1 х кг), увеличение относительной интенсивности дозы в первые 6 недель терапии (см. раздел «Особые указания»). *Кардиотоксичность* В результате анализа профиля безопасности семи клинических исследований при участии 949 пациентов, получавших капецитабин в качестве монотерапии, были выявлены следующие нежелательные реакции (частота менее 0,1 %): кардиомиопатия, сердечная недостаточность, внезапная остановка сердца и желудочковая экстрасистолия (см. раздел «Особые указания»). *Энцефалопатия* Энцефалопатия также ассоциировалась с приемом капецитабина в качестве монотерапии (частота менее 0,1 %). **Нежелательные реакции в особых клинических группах**

Старая редакция	Новая редакция
выявлено увеличение числа серьезных нежелательных реакцийи и нежелательных реакций 3 и 4 степени токсичности, связанных с лечением, по сравнению с пациентами в возрасте <60 лет. Пациенты в возрасте ≥60 лет, получавшие капецитабин в комбинации с доцетакселом, также раньше выбывали из исследования вследствие развития нежелательных реакций, по сравнению с пациентами в возрасте <60 лет. В результате мета-анализа 14 клинических исследований при участии более 4700 пациентов, было выявлено, что с увеличением возраста пациента (на каждые 10 лет) повышался риск развития ладонно-подошвенного синдрома и диареи, в то время как риск развития нейтропении, наоборот, снижался (см. раздел «Способ применения и дозы»). *Пол* В результате мета-анализа 14 клинических исследований при участии более 4700 пациентов, получавших капецитабин, было выявлено, что у пациентов женского пола риск развития ладонно-подошвенного синдрома и диареи был выше, в то время как риск развития нейтропении, наоборот, снижался. *Пациенты с почечной недостаточностью* (см. также разделы «Способы применения и дозы», «Особые указания») В ходе анализа профиля безопасности у пациентов с почечной недостаточностью, получавших капецитабин в качестве	*Пациенты пожилого возраста* В ходе анализа профиля безопасности у пациентов в возрасте ≥60 лет, получавших капецитабин в комбинации с доцетакселом, а также в качестве монотерапии, было выявлено увеличение числа серьезных нежелательных реакций и нежелательных реакций 3 и 4 степени токсичности, связанных с лечением, по сравнению с пациентами в возрасте <60 лет. Пациенты в возрасте ≥60 лет, получавшие капецитабин в комбинации с доцетакселом, также раньше выбывали из исследования вследствие развития нежелательных реакций, по сравнению с пациентами в возрасте <60 лет. В результате мета-анализа 14 клинических исследований при участии более 4700 пациентов, было выявлено, что с увеличением возраста пациента (на каждые 10 лет) повышался риск развития ладонно-подошвенного синдрома и диареи, в то время как риск развития нейтропении, наоборот, снижался (см. раздел «Способ применения и дозы»). *Пол* В результате мета-анализа 14 клинических исследований при участии более 4700 пациентов, получавших капецитабин, было выявлено, что у пациентов женского пола риск развития ладонно-подошвенного синдрома и диареи был выше, в то время как риск развития нейтропении, наоборот, снижался. *Пациенты с почечной недостаточностью*

Старая редакция	Новая редакция
монотерапии (колоректальный рак), было выявлено увеличение частоты развития нежелательных реакций 3 и 4 степени токсичности по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (36 % (n=268) пациентов с нормальной функцией почек по сравнению с 41 % (n=257) пациентов с почечной недостаточностью легкой степени и 54 % (n=59) пациентов с почечной недостаточностью средней степени) (см. раздел «Фармакологические свойства»). Среди пациентов с почечной недостаточностью средней степени наиболее часто отмечался факт уменьшения дозы капецитабина (44 %) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (33 %) и пациентами с почечной недостаточностью легкой степени (32%). Отмечалось также увеличение количества пациентов, выбывших из исследования на ранних стадиях (21 % пациентов, выбывших из исследования в течение первых двух циклов) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (5 %) и пациентами с почечной недостаточностью легкой степени (8 %). *Изменения со стороны лабораторных показателей* Снижение числа нейтрофилов, снижение числа гранулоцитов, снижение числа лимфоцитов, снижение числа тромбоцитов, снижение гемоглобина, гипербилирубинемия, повышение активности аланинаминотрансферазы	(см. также разделы «Способы применения и дозы», «Особые указания») В ходе анализа профиля безопасности у пациентов с почечной недостаточностью, получавших капецитабин в качестве монотерапии (колоректальный рак), было выявлено увеличение частоты развития нежелательных реакций 3 и 4 степени токсичности по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (36 % (n=268) пациентов с нормальной функцией почек по сравнению с 41 % (n=257) пациентов с почечной недостаточностью легкой степени и 54 % (n=59) пациентов с почечной недостаточностью средней степени) (см. раздел «Фармакологические свойства»). Среди пациентов с почечной недостаточностью средней степени наиболее часто отмечался факт уменьшения дозы капецитабина (44 %) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (33 %) и пациентами с почечной недостаточностью легкой степени (32%). Отмечалось также увеличение количества пациентов, выбывших из исследования на ранних стадиях (21 % пациентов, выбывших из исследования в течение первых двух циклов) по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек (5 %) и пациентами с почечной недостаточностью легкой степени (8 %). *Изменения со стороны лабораторных показателей* Снижение числа нейтрофилов, снижение

Старая редакция	Новая редакция
(АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гиперкреатининемия, гипергликемия, гипо-/гиперкальциемия, гипонатриемия, гипокалиемия. *Пострегистрационные наблюдения* Во время постмаркетингового применения препаратов капецитабина обнаружены следующие нежелательные реакции: *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* редко – острая почечная недостаточность как следствие дегидрации, в том числе с летальным исходом. Нарушения со стороны нервной системы: частота неизвестна – токсическая лейкоэнцефалопатия. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* очень редко – печеночная недостаточность, холестатический гепатит. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* очень редко – кожная форма красной волчанки, такие тяжелые кожные реакции как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. *Нарушения со стороны органа зрения:* очень редко – стеноз слезного канальца неуточненный; поражение роговицы, включая кератит; редко – точечный кератит. *Нарушения со стороны сердца и сосудов*: редко – фибрилляция желудочков; удлинение интервала QT; аритмия желудочковая тахисистолическая типа	числа гранулоцитов, снижение числа лимфоцитов, снижение числа тромбоцитов, снижение гемоглобина, гипербилирубинемия, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гиперкреатининемия, гипергликемия, гипо-/гиперкальциемия, гипонатриемия, гипокалиемия. *Пострегистрационные наблюдения* Во время постмаркетингового применения препаратов капецитабина обнаружены следующие нежелательные реакции: *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:* редко – острая почечная недостаточность как следствие **дегидратации**, в том числе с летальным исходом. Нарушения со стороны нервной системы: частота неизвестна – токсическая лейкоэнцефалопатия. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:* очень редко – печеночная недостаточность, холестатический гепатит. *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* очень редко – кожная форма красной волчанки, такие тяжелые кожные реакции как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. *Нарушения со стороны органа зрения:* очень редко – стеноз слезного канальца неуточненный; поражение роговицы,

Старая редакция	Новая редакция
«пируэт»; брадикардия, вазоспазм. *Если любые из указанных в инструкции побочных действий усугубляются, или Вы заметили любые побочные действия, не указанные в инструкции,* ***сообщите об этом врачу.***	включая кератит; редко – точечный кератит. *Нарушения со стороны сердца и сосудов*: редко – фибрилляция желудочков; удлинение интервала QT; аритмия желудочковая тахисистолическая типа «пируэт»; брадикардия, вазоспазм. *Если любые из указанных в инструкции побочных действий усугубляются, или Вы заметили любые побочные действия, не указанные в инструкции,* ***сообщите об этом врачу.***
Взаимодействие с другими лекарственными средствами *Антикоагулянты кумаринового ряда* У больных, принимавших капецитабин одновременно с антикоагулянтами кумаринового ряда (варфарин и фенпрокумон), сообщалось о нарушениях показателей свертывания и/или кровотечениях через несколько дней или месяцев от начала терапии капецитабином, а в нескольких случаях - в течение одного месяца после ее завершения. В исследовании лекарственного взаимодействия после однократного введения варфарина в дозе 20 мг капецитабин увеличил AUC S-варфарина на 57%, а величину международного нормализованного отношения (МНО) - на 91%. У пациентов, одновременно принимающих препарат ***Ксалвобин*** и антикоагулянты кумаринового ряда, необходимо тщательно следить за	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** *Антикоагулянты кумаринового ряда* У больных, принимавших капецитабин одновременно с антикоагулянтами кумаринового ряда (варфарин и фенпрокумон), сообщалось о нарушениях показателей свертывания и/или кровотечениях через несколько дней или месяцев от начала терапии капецитабином, а в нескольких случаях - в течение одного месяца после ее завершения. В исследовании лекарственного взаимодействия после однократного введения варфарина в дозе 20 мг капецитабин увеличил AUC S-варфарина на 57%, а величину международного нормализованного отношения (МНО) - на 91%. У пациентов, одновременно принимающих препарат ***Ксалвобин*** и антикоагулянты кумаринового ряда, необходимо тщательно следить за

Старая редакция	Новая редакция
показателями свертывания (протромбиновое время или МНО), дозу антикоагулянта следует подбирать в соответствии с этими показателями. *Субстраты цитохрома Р450* Специальных исследований лекарственного взаимодействия капецитабина с другими препаратами, метаболизирующимися изоферментом 2С9 системы цитохрома Р450, не проводилось. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата ***Ксалвобин*** вместе с этими препаратами. *Фенитоин* При одновременном приеме капецитабина и фенитоина сообщалось об увеличении концентрации последнего в плазме. Специальных исследований межлекарственного взаимодействия капецитабина и фенитоина не проводилось, однако предполагается, что в основе механизма взаимодействия лежит подавление изофермента Р4502С9 под влиянием капецитабина (см. выше «Антикоагулянты кумаринового ряда»). У пациентов, получающих одновременно фенитоин и препарат ***Ксалвобин***, необходимо регулярно контролировать концентрацию фенитоина в плазме. *Антациды* При оценке фармакокинетических параметров препарата ***Ксалвобин*** при одновременном приеме с антацидами, содержащими алюминия гидроксид и магния гидроксид, отмечено небольшое	показателями свертывания (протромбиновое время или МНО), дозу антикоагулянта следует подбирать в соответствии с этими показателями. *Субстраты цитохрома Р450* Специальных исследований лекарственного взаимодействия капецитабина с другими препаратами, метаболизирующимися изоферментом 2С9 системы цитохрома Р450, не проводилось. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата ***Ксалвобин*** вместе с этими препаратами. *Фенитоин* При одновременном приеме капецитабина и фенитоина сообщалось об увеличении концентрации последнего в плазме. Специальных исследований межлекарственного взаимодействия капецитабина и фенитоина не проводилось, однако предполагается, что в основе механизма взаимодействия лежит подавление изофермента Р4502С9 под влиянием капецитабина (см. выше «Антикоагулянты кумаринового ряда»). У пациентов, получающих одновременно фенитоин и препарат ***Ксалвобин***, необходимо регулярно контролировать концентрацию фенитоина в плазме. *Антациды* При оценке фармакокинетических параметров препарата ***Ксалвобин*** при одновременном приеме с антацидами, содержащими алюминия гидроксид и магния гидроксид, отмечено небольшое

Старая редакция	Новая редакция
повышение концентрации капецитабина и одного из метаболитов (5'-ДФЦТ) в плазме крови. На три основных метаболита капецитабина (5'-ДФУР, ФУ и ФБАЛ) исследуемые средства влияния не оказывали. *Аллопуринол* Следует избегать одновременного приема аллопуринола и капецитабина, поскольку возможно снижение эффективности фторурацила вследствие взаимодействия фторурацила с аллопуринолом. *Интерферон альфа* Максимально переносимая доза капецитабина в комбинации с интерфероном 2-альфа (3 международных млн-единицы/м^2 в сутки) составила 2000 мг/м^2 в сутки, в то время как максимально переносимая доза капецитабина в качестве монотерапии составила 3000 мг/м^2 в сутки. *Лучевая терапия* Максимально переносимая доза капецитабина в комбинации с лучевой терапией при лечении пациентов с раком прямой кишки составила 2000 мг/м^2 в сутки (при непрерывном режиме терапии или при режиме терапии с понедельника по пятницу и 6-ти дневном курсе лучевой терапии), в то время как максимально переносимая доза капецитабина в качестве монотерапии составила 3000 мг/м^2 в сутки (интермиттирующий режим). *Кальция фолинат (Лейковорин)*	повышение концентрации капецитабина и одного из метаболитов (5'-ДФЦТ) в плазме крови. На три основных метаболита капецитабина (5'-ДФУР, ФУ и ФБАЛ) исследуемые средства влияния не оказывали. *Аллопуринол* Следует избегать одновременного приема аллопуринола и капецитабина, поскольку возможно снижение эффективности фторурацила вследствие взаимодействия фторурацила с аллопуринолом. *Интерферон альфа* Максимально переносимая доза капецитабина в комбинации с интерфероном 2-альфа (3 международных млн-единицы/м^2 в сутки) составила 2000 мг/м^2 в сутки, в то время как максимально переносимая доза капецитабина в качестве монотерапии составила 3000 мг/м^2 в сутки. *Лучевая терапия* Максимально переносимая доза капецитабина в комбинации с лучевой терапией при лечении пациентов с раком прямой кишки составила 2000 мг/м^2 в сутки (при непрерывном режиме терапии или при режиме терапии с понедельника по пятницу и 6-ти дневном курсе лучевой терапии), в то время как максимально переносимая доза капецитабина в качестве монотерапии составила 3000 мг/м^2 в сутки (интермиттирующий режим). *Кальция фолинат (Лейковорин)*

Старая редакция	Новая редакция
Кальция фолинат не влияет на фармакокинетическис свойства капецитабина и его метаболитов. Однако возможно усиление токсического эффекта капецитабина за счет влияния кальция фолината на фармакодинамику капецитабина. *Соривудин и его аналоги* В литературных источниках описано клинически значимое лекарственное взаимодействие соривудина и 5-ФУ, в основе которого лежит ингибирующий эффект соривудина на ДПД. Указанное взаимодействие может приводить к фатальному усилению токсичности фторпиримидинов. Поэтому не следует назначать препарат ***Ксалвобин*** одновременно с соривудином или его структурными аналогами типа бривудина. Следует соблюдать как минимум четырехнедельный интервал между окончанием терапии соривудином или его структурными аналогами (включая бривудин) и началом лечения препаратом ***Ксалвобин***. *Оксалиплатин* Клинически значимой разницы в экспозиции капецитабина или метаболитов оксалиплатина (свободной платины или общей платины) при комбинированном применении капецитабина и оксалиплатина, независимо от присутствия бевацизумаба, не отмечено. *Бевацизумаб*	Кальция фолинат не влияет на фармакокинетические свойства капецитабина и его метаболитов. Однако возможно усиление токсического эффекта капецитабина за счет влияния кальция фолината на фармакодинамику капецитабина: **максимальная переносимая доза капецитабина в режиме монотерапии при прерывистой схеме дозирования составляет 3000 мг/м^2 сутки, а при комбинированном применении с кальция фолинатом – 2000 мг/м^2 в сутки. Повышенная токсичность может иметь место при переходе с 5-ФУ/кальция фолината на схему лечения капецитабином. Это также может наблюдаться при применении фолиевой кислоты с целью устранения дефицита фолатов из-за сходства между кальция фолинатом и фолиевой кислотой.** *Соривудин и его аналоги* В литературных источниках описано клинически значимое лекарственное взаимодействие соривудина и 5-ФУ, в основе которого лежит ингибирующий эффект соривудина на ДПД. Указанное взаимодействие может приводить к фатальному усилению токсичности фторпиримидинов. Поэтому не следует назначать препарат ***Ксалвобин*** одновременно с соривудином или его структурными аналогами типа бривудина. Следует соблюдать как минимум четырехнедельный интервал между

Старая редакция	Новая редакция
Клинически значимого эффекта бевацизумаба на фармакокинетику капецитабина или его метаболитов не отмечено.	окончанием терапии соривудином или его структурными аналогами (включая бривудин) и началом лечения препаратом ***Ксалвобин***. *Оксалиплатин* Клинически значимой разницы в экспозиции капецитабина или метаболитов оксалиплатина (свободной платины или общей платины) при комбинированном применении капецитабина и оксалиплатина, независимо от присутствия бевацизумаба, не отмечено. *Бевацизумаб* Клинически значимого эффекта бевацизумаба на фармакокинетику капецитабина или его метаболитов не отмечено.
Особые указания Побочными реакциями, ограничивающими дозу препарата, являются диарея, боль в животе, тошнота, стоматит и ладонно-подошвенный синдром. Необходимо проводить тщательный медицинский контроль за проявлениями токсичности у пациентов, получающих терапию препаратом ***Ксалвобин***. Большинство нежелательных явлений обратимы и не требуют полной отмены препарата, хотя может возникнуть необходимость в коррекции дозы или временной отмене препарата. *Диарея* Лечение препаратом ***Ксалвобин*** может	**Особые указания** Побочными реакциями, ограничивающими дозу препарата, являются диарея, боль в животе, тошнота, стоматит и ладонно-подошвенный синдром. Необходимо проводить тщательный медицинский контроль за проявлениями токсичности у пациентов, получающих терапию препаратом ***Ксалвобин***. Большинство нежелательных явлений обратимы и не требуют полной отмены препарата, хотя может возникнуть необходимость в коррекции дозы или временной отмене препарата. *Диарея* Лечение препаратом ***Ксалвобин*** может

Старая редакция	Новая редакция
вызвать диарею, иногда тяжелую. Больных с тяжелой диареей следует тщательно наблюдать, а при развитии дегидратации необходимо проводить регидратацию или возмещение потери электролитов. Стандартные противодиарейные препараты (например, лоперамид) следует назначать как можно раньше по медицинским показаниям. Согласно критериям Национального онкологического института Канады (NCIC CTC, версия 2) диарея 2 степени определяется как учащение стула до 4-6 раз в сутки или стул в ночное время, диарея 3 степени- как учащение стула до 7-9 раз в сутки или недержание и синдром мальабсорбции, диарея 4 степени- как учащение стула до 10 и более раз в сутки, появление видимой крови в стуле или необходимость парентеральной поддерживающей терапии. При необходимости следует уменьшить дозу препарата ***Ксалвобин***.	вызвать диарею, иногда тяжелую. Больных с тяжелой диареей следует тщательно наблюдать, а при развитии дегидратации необходимо проводить регидратацию или возмещение потери электролитов. Стандартные противодиарейные препараты (например, лоперамид) следует назначать как можно раньше по медицинским показаниям. Согласно критериям Национального онкологического института Канады (NCIC CTC, версия 2) диарея 2 степени определяется как учащение стула до 4-6 раз в сутки или стул в ночное время, диарея 3 степени- как учащение стула до 7-9 раз в сутки или недержание и синдром мальабсорбции, диарея 4 степени- как учащение стула до 10 и более раз в сутки, появление видимой крови в стуле или необходимость парентеральной поддерживающей терапии. При необходимости следует уменьшить дозу препарата ***Ксалвобин***.
Дегидратация Дегидратацию следует предупреждать или устранять в самом начале возникновения. Дегидратация может быстро развиться у больных с анорексией, астенией, тошнотой, рвотой или диареей. Дегидратация может стать причиной развития острой почечной недостаточности, в отдельных случаях с летальным исходом, особенно у пациентов с нарушением функции почек на момент начала терапии или в случае, если пациент принимает	*Дегидратация* Дегидратацию следует предупреждать или устранять в самом начале возникновения. Дегидратация может быстро развиться у больных с анорексией, астенией, тошнотой, рвотой или диареей. Дегидратация может стать причиной развития острой почечной недостаточности, в отдельных случаях с летальным исходом, особенно у пациентов с нарушением функции почек на момент начала терапии или в случае, если пациент принимает

Старая редакция	Новая редакция
капецитабин одновременно с препаратами, обладающими нефротоксическим действием. При развитии дегидратации 2-ой степени или выше, лечение препаратом ***Ксалвобин*** следует немедленно прервать и провести регидратацию. Лечение нельзя возобновлять до завершения регидратации и устранения или коррекции вызвавших ее факторов. Дозу препарата следует модифицировать в соответствии с рекомендациями для нежелательных явлений, приведших к дегидратации. Спектр кардиотоксичности при лечении капецитабином аналогичен таковому при использовании других фторпиримидинов и включает инфаркт миокарда, стенокардию, аритмии, остановку сердца, сердечную недостаточность и изменения на ЭКГ. Эти нежелательные явления более характерны для больных, страдающих ИБС в анамнезе. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с аритмией и стенокардией в анамнезе. В ходе терапии капецитабином отмечалось развитие гипо- или гиперкальциемии. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с ранее диагностированной гипо- или гиперкальциемией. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с заболеваниями центральной и периферической нервной системы (например, при наличии метастазов в головном мозге и нейропатии), а также у	капецитабин одновременно с препаратами, обладающими нефротоксическим действием. При развитии дегидратации 2-ой степени или выше, лечение препаратом ***Ксалвобин*** следует немедленно прервать и провести регидратацию. Лечение нельзя возобновлять до завершения регидратации и устранения или коррекции вызвавших ее факторов. Дозу препарата следует модифицировать в соответствии с рекомендациями для нежелательных явлений, приведших к дегидратации. ***Дефицит дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПП)*** **В редких случаях неожиданно тяжелые явления токсичности (например: стоматит, диарея, воспаление слизистых оболочек, нейтропения и нейротоксичность), ассоциированные с фторурацилом (ФУ), обусловлены недостаточной активностью дигидропиримидиндегидрогеназы (ДПД). У пациентов с существенным снижением или полным отсутствием активности ДПД (фермента, участвующего в расщеплении ФУ) повышен риск развития тяжелых жизнеугрожающих или фатальных нежелательных реакций, обусловленных применением ФУ. Максимальный риск развития жизнеугрожающих или фатальных явлений токсичности отмечается у пациентов с определенными**

Старая редакция	Новая редакция
пациентов с сахарным диабетом и нарушениями водно-электролитного баланса, так как в ходе лечения капцитабином возможно обострение данных заболеваний. В редких случаях неожиданные тяжелые явления токсичности (например, стоматит, диарея, нейтропения и нейротоксичность), ассоциированные с ФУ, обусловлены недостаточной активностью ДПД. Таким образом, нельзя исключить связь между сниженной активностью ДПД и более выраженной, потенциально летальной токсичностью ФУ. Следует наблюдать пациентов на предмет возникновения офтальмологических осложнений, таких, как кератит или патология роговицы, особенно в случае наличия нарушений со стороны органа зрения в анамнезе. В случае развития осложнений со стороны органа зрения необходимо назначить соответствующее лечение. Препарат ***Ксалвобин*** может вызвать развитие таких серьезных кожных реакций, как синдром Стивенсона-Джонсона и токсического эпидермального некролиза. При развитии тяжелых кожных реакций на фоне применения препарата ***Ксалвобин*** прием препарата следует прекратить и не возобновлять. Проявлением кожной токсичности препарата ***Ксалвобин*** является развитие ладонно-подошвенного синдрома	**гомозиготами или определенным набором гетерозиготных мутаций в локусе гена DPYD, вызывающих полный или частичный дефицит ДПД. Таким пациентам не следует назначать терапию препаратом *Ксалвобин*. Для пациентов с полным дефицитом ДПД отсутствуют дозы, отвечающие профилю безопасности. У пациентов с частичным дефицитом ДПД, в случае если польза терапии препаратом *Ксалвобин* (с учетом возможности применения альтернативных не-фторпиримидиновых химиотерапевтических схем лечения) превышает потенциальный риск, следует соблюдать особую осторожность. У таких пациентов изначально необходимо существенно снизить дозу препарата, производить последовательный мониторинг и коррекцию дозы с учетом проявлений токсичности. У пациентов с не выявленным дефицитом ДПД, получающих терапию капецитабином, могут возникнуть жизнеугрожающие явления токсичности, проявляющиеся симптомами острой передозировки. В случае возникновения явлений острой токсичности 2-4 степени необходимо немедленно прекратить терапию. Решение о полном прекращении терапии должно быть основано на клинической оценке дебюта, длительности и тяжести наблюдаемых явлений токсичности (см. раздел «Передозировка»).**

Старая редакция	Новая редакция
(синонимы: ладонно-подошвенная эритродизестезия или акральная эритема, вызванная химиотерапией). Медиана времени до развития проявлений токсичности у пациентов, получающих монотерапию препаратом ***Ксалвобин***, составляет 79 дней (в диапазоне от 11 до 360 дней), а степень тяжести варьирует от 1-ой степени до 3-ей степени. Ладонно-подошвенный синдром 1-ой степени не нарушает повседневной активности больного и проявляется онемением, дизестезиями/парестезиями, покалыванием или покраснением ладоней и/или подошв, дискомфортом. Ладонно-подошвенный синдром 2-ой степени характеризуется болезненным покраснением и отеками кистей и/или стоп, причем вызываемый этими симптомами дискомфорт нарушает повседневную активность пациента. Ладонно-подошвенный синдром 3-ей степени определяется как влажная десквамация, изъязвление, образование пузырей и резкие боли в кистях и/или стопах, а также сильный дискомфорт, делающий невозможными для пациента любые виды повседневной деятельности. При возникновении ладонно-подошвенного синдрома 2-ой или 3-ей степени терапию препаратом ***Ксалвобин*** следует прервать до исчезновения симптомов или их уменьшения до 1-й степени. При возникновении синдрома 3-ей степени последующие дозы препарата ***Ксалвобин***	Спектр кардиотоксичности при лечении капецитабином аналогичен таковому при использовании других фторпиримидинов и включает инфаркт миокарда, стенокардию, аритмии, остановку сердца, сердечную недостаточность и изменения на ЭКГ. Эти нежелательные явления более характерны для больных, страдающих ИБС в анамнезе. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с аритмией и стенокардией в анамнезе. В ходе терапии капецитабином отмечалось развитие гипо- или гиперкальциемии. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с ранее диагностированной гипо- или гиперкальциемией. Необходимо соблюдать осторожность у пациентов с заболеваниями центральной и периферической нервной системы (например, при наличии метастазов в головном мозге и нейропатии), а также у пациентов с сахарным диабетом и нарушениями водно-электролитного баланса, так как в ходе лечения капецитабином возможно обострение данных заболеваний. В редких случаях неожиданные тяжелые явления токсичности (например, стоматит, диарея, нейтропения и нейротоксичность), ассоциированные с ФУ, обусловлены недостаточной активностью ДПД. Таким образом, нельзя исключить связь между сниженной активностью ДПД и более выраженной, потенциально летальной

Старая редакция	Новая редакция
должны быть уменьшены. Витамин B_6 (пиридоксин) не рекомендуется применять для симптоматического или вторичного профилактического лечения ладонно-подошвенного синдрома при назначении препарата ***Ксалвобин*** в комбинации с цисплатином, поскольку он может снижать эффективность цисплатина. Имеются данные об эффективности декспантенола в профилактике развития ладонно-подошвенного синдрома при терапии капецитабином. *Гипербилирубинемия* Препарат ***Ксалвобин*** может вызвать гипербилирубинемию. Если в связи с лечением препаратом ***Ксалвобин*** отмечается гипербилирубинемия > 3 × ВГН (верхняя граница нормы) или повышение активности «печеночных» аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) >2.5 × ВГН, лечение следует прервать. Проведение терапии можно возобновить при снижении уровня билирубина и активности «печеночных» аминотрансфераз ниже указанных пределов. *Одновременный прием с кумариновыми антикоагулянтами* У больных, одновременно принимающих препарат ***Ксалвобин*** и пероральные антикоагулянты - производные кумарина, следует контролировать показатели свертываемости (протромбиновое время или МНО) и в соответствии с этим подбирать дозу антикоагулянта.	токсичностью ФУ. Следует наблюдать пациентов на предмет возникновения офтальмологических осложнений, таких, как кератит или патология роговицы, особенно в случае наличия нарушений со стороны органа зрения в анамнезе. В случае развития осложнений со стороны органа зрения необходимо назначить соответствующее лечение. Препарат ***Ксалвобин*** может вызвать развитие таких серьезных кожных реакций, как синдром **Стивенса-Джонсона** и токсического эпидермального некролиза. При развитии тяжелых кожных реакций на фоне применения препарата ***Ксалвобин*** прием препарата следует прекратить и не возобновлять. Проявлением кожной токсичности препарата ***Ксалвобин*** является развитие ладонно-подошвенного синдрома (синонимы: ладонно-подошвенная эритродизестезия или акральная эритема, вызванная химиотерапией). Медиана времени до развития проявлений токсичности у пациентов, получающих монотерапию препаратом ***Ксалвобин***, составляет 79 дней (в диапазоне от 11 до 360 дней), а степень тяжести варьирует от 1-ой степени до 3-ей степени. Ладонно-подошвенный синдром 1-ой степени не нарушает повседневной активности больного и проявляется онемением, дизестезиями/парестезиями, покалыванием

Старая редакция	Новая редакция
Применение препарата у пациентов пожилого и старческого возраста Частота токсических явлений со стороны ЖКТ у пациентов с колоректальным раком в возрасте 60-79 лет, получавших монотерапию капецитабином, не отличалась от таковой в общей популяции больных. У пациентов 80 лет и старше обратимые нежелательные явления со стороны ЖКТ 3-ей и 4-ой степени, такие как диарея, тошнота и рвота, развивались чаще. У пациентов ≥ 65 лет, получавших комбинированную терапию капецитабином и другими противоопухолевыми препаратами, отмечалось увеличение частоты нежелательных реакций 3-ей и 4-ой степени тяжести и нежелательных явлений, которые приводили к прекращению терапии по сравнению с пациентами моложе 65 лет. При анализе данных безопасности у пациентов ≥60 лет, получавших комбинированную терапию препаратом ***Ксалвобин*** и доцетакселом, отмечено увеличение частоты связанных с терапией нежелательных явлений 3-ей и 4-ой степени тяжести, серьезных нежелательных явлений и ранней отмены терапии из-за нежелательных явлений по сравнению с таковыми у пациентов моложе 60 лет. *Почечная недостаточность* Следует соблюдать осторожность при назначении препарата ***Ксалвобин*** пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести. Как и при	или покраснением ладоней и/или подошв, дискомфортом. Ладонно-подошвенный синдром 2-ой степени характеризуется болезненным покраснением и отеками кистей и/или стоп, причем вызываемый этими симптомами дискомфорт нарушает повседневную активность пациента. Ладонно-подошвенный синдром 3-ей степени определяется как влажная десквамация, изъязвление, образование пузырей и резкие боли в кистях и/или стопах, а также сильный дискомфорт, делающий невозможными для пациента любые виды повседневной деятельности. При возникновении ладонно-подошвенного синдрома 2-ой или 3-ей степени терапию препаратом ***Ксалвобин*** следует прервать до исчезновения симптомов или их уменьшения до 1-й степени. При возникновении синдрома 3-ей степени последующие дозы препарата ***Ксалвобин*** должны быть уменьшены. Витамин B_6 (пиридоксин) не рекомендуется применять для симптоматического или вторичного профилактического лечения ладонно-подошвенного синдрома при назначении препарата ***Ксалвобин*** в комбинации с цисплатином, поскольку он может снижать эффективность цисплатина. Имеются данные об эффективности декспантенола в профилактике развития ладонно-подошвенного синдрома при терапии капецитабином. *Гипербилирубинемия*

Старая редакция	Новая редакция
лечении фторурацилом, частота развития связанных с проводимой терапией нежелательных явлений 3-ей и 4-ой степени тяжести была выше у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин). *Печеночная недостаточность* Пациенты с печеночной недостаточностью во время терапии препаратом ***Ксалвобин*** должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Влияние нарушения функции печени, не обусловленной метастатическим поражением печени или тяжелой печеночной недостаточностью, на распределение препарата ***Ксалвобин*** неизвестно. *Беременности и период грудного вскармливания* Во время терапии препаратом ***Ксалвобин*** и как минимум в течение 3-х месяцев после ее окончания следует использовать надежные методы контрацепции. Если беременность наступила в период проведения терапии, пациентка должна быть осведомлена о потенциальной угрозе для плода.	Препарат ***Ксалвобин*** может вызвать гипербилирубинемию. Если в связи с лечением препаратом ***Ксалвобин*** отмечается гипербилирубинемия > 3 × ВГН (верхняя граница нормы) или повышение активности «печеночных» аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) >2.5 × ВГН, лечение следует прервать. Проведение терапии можно возобновить при снижении уровня билирубина и активности «печеночных» аминотрансфераз ниже указанных пределов. *Одновременный прием с кумариновыми антикоагулянтами* У больных, одновременно принимающих препарат ***Ксалвобин*** и пероральные антикоагулянты - производные кумарина, следует контролировать показатели свертываемости (протромбиновое время или МНО) и в соответствии с этим подбирать дозу антикоагулянта. *Применение препарата у пациентов пожилого и старческого возраста* Частота токсических явлений со стороны ЖКТ у пациентов с колоректальным раком в возрасте 60-79 лет, получавших монотерапию капецитабином, не отличалась от таковой в общей популяции больных. У пациентов 80 лет и старше обратимые нежелательные явления со стороны ЖКТ 3-ей и 4-ой степени, такие как диарея, тошнота и рвота, развивались чаще. У пациентов ≥ 65 лет, получавших комбинированную терапию капецитабином

Старая редакция	Новая редакция
	и другими противоопухолевыми препаратами, отмечалось увеличение частоты нежелательных реакций 3-ей и 4-ой степени тяжести и нежелательных явлений, которые приводили к прекращению терапии по сравнению с пациентами моложе 65 лет. При анализе данных безопасности у пациентов ≥60 лет, получавших комбинированную терапию препаратом ***Ксалвобин*** и доцетакселом, отмечено увеличение частоты связанных с терапией нежелательных явлений 3-ей и 4-ой степени тяжести, серьезных нежелательных явлений и ранней отмены терапии из-за нежелательных явлений по сравнению с таковыми у пациентов моложе 60 лет. *Почечная недостаточность* Следует соблюдать осторожность при назначении препарата ***Ксалвобин*** пациентам с почечной недостаточностью средней степени тяжести. Как и при лечении фторурацилом, частота развития связанных с проводимой терапией нежелательных явлений 3-ей и 4-ой степени тяжести была выше у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-50 мл/мин). *Печеночная недостаточность* Пациенты с печеночной недостаточностью во время терапии препаратом ***Ксалвобин*** должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Влияние нарушения функции печени, не обусловленной метастатическим

Старая редакция	Новая редакция
	поражением печени или тяжелой печеночной недостаточностью, на распределение препарата ***Ксалвобин*** неизвестно. *Беременность и период грудного вскармливания* Во время терапии препаратом ***Ксалвобин*** и как минимум в течение 3-х месяцев после ее окончания следует использовать надежные методы контрацепции. Если беременность наступила в период проведения терапии, пациентка должна быть осведомлена о потенциальной угрозе для плода.

Представитель фирмы Виноградов А.В.