

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

РИСПАКСОЛ®

наименование лекарственного препарата

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2 мг и 4 мг

лекарственная форма, дозировка

АО «Гриндекс», Латвия

наименование производителя, страна

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «___» **16 03 15** 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Риспаксол®	ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПРЕПАРАТА: РИСПАКСОЛ®
ОПИСАНИЕ <i>Таблетки 1 мг:</i> круглые двояковыпуклые таблетки с риской на одной стороне, покрытые оболочкой белого цвета. На месте разлома белые. <i>Таблетки 2 мг:</i> круглые двояковыпуклые таблетки с риской на одной стороне, покрытые оболочкой оранжевого цвета. На месте разлома белые. <i>Таблетки 4 мг:</i> круглые двояковыпуклые таблетки с риской (на четыре части) на одной стороне, покрытые оболочкой зеленого цвета. На месте разлома белые. Фармакокинетика При приеме внутрь рисперидон полностью всасывается (независимо от приема пищи) и максимальные уровни концентрации в плазме крови наблюдаются через 1-2 часа. Рисперидон подвергается метаболизму с участием P-450 IID6 цитохрома с	ОПИСАНИЕ <i>Таблетки 2 мг:</i> круглые двояковыпуклые таблетки с риской на одной стороне, покрытые оболочкой оранжевого цвета. На месте разлома белые. <i>Таблетки 4 мг:</i> круглые двояковыпуклые таблетки с риской (на четыре части) на одной стороне, покрытые оболочкой зеленого цвета. На месте разлома белые. Фармакокинетика Всасывание Рисперидон после перорального приема полностью абсорбируется, достигая максимальных концентраций в плазме через 1-2 часа. Абсолютная биодоступность рисперидона после приема внутрь составляет 70 %.

образованием 9-гидроксириisperидона, который обладает аналогичным фармакологическим действием. Рisperидон и 9-гидроксириisperидон представляют собой эффективную антипсихотическую фракцию.

При приеме внутрь рisperидон выводится с периодом полувыведения около 3 часов. Установлено, что период полувыведения 9-гидроксириisperидона и активной антипсихотической фракции составляет 24 часа.

У большинства пациентов равновесная концентрация рisperидона наблюдается через один день после начала лечения. Равновесное состояние 9-гидроксириisperидона в большинстве случаев достигается через 3-4 дня после начала лечения. Концентрация рisperидона в плазме пропорциональна дозе препарата (в пределах терапевтических доз).

Рisperидон быстро распределяется в организме. Объем распределения составляет 1 - 2 л/кг. В плазме рisperидон связывается с альбумином и α -1-гликопротеидом. Связывание рisperидона с белками плазмы составляет 88 %, 9-гидроксириisperидона – 77 %.

Выводится почками – 70 % (из них 35 – 45 % в виде фармакологически активной фракции) и 14 % - с желчью. Остальное количество приходится на неактивные метаболиты.

У пациентов пожилого возраста после однократного приема препарата внутрь наблюдались повышенные концентрации активной фракции в плазме до 30 %, и у больных с почечной недостаточностью – до 60 %, а также сниженный клиренс антипсихотической фракции.

Наличие печеночной недостаточности не влияет на содержание концентрации рisperидона в плазме, но у таких больных среднее количество свободной фракции в плазме было на 35 % выше.

относительная биодоступность – 94 % при сравнении с рisperидоном в форме раствора. Пища не оказывает влияния на абсорбцию препарата, поэтому рisperидон можно назначать независимо от приема пищи. Равновесная концентрация рisperидона в организме у большинства пациентов достигается в течение 1 дня. Равновесная концентрация 9-гидроксириisperидона достигается в течение 4-5 дней.

Распределение

Рisperидон быстро распределяется в организме. Объем распределения составляет 1-2 л/кг. В плазме рisperидон связывается с альбумином и альфа₁-кислым гликопротеином. Рisperидон на 90 % связывается с белками плазмы, 9-гидроксириisperидон – на 77 %.

Метаболизм и выведение

Рisperидон метаболизируется изоферментом CYP 2D6 до 9-гидроксириisperидона, который обладает аналогичным рisperидону фармакологическим действием. Рisperидон и 9-гидроксириisperидон составляют активную антипсихотическую фракцию. Изофермент CYP 2D6 подвержен генетическому полиморфизму. У пациентов с интенсивным метаболизмом по изоферменту CYP 2D6 рisperидон быстро превращается в 9-гидроксириisperидон, в то время как у пациентов со слабым метаболизмом данная трансформация происходит гораздо медленнее. Хотя пациенты с интенсивным метаболизмом имеют более низкую концентрацию рisperидона и более высокую концентрацию 9-гидроксириisperидона, чем пациенты со слабым метаболизмом, суммарная фармакокинетика рisperидона и 9-гидроксириisperидона после приема одной или нескольких доз схожа у пациентов с интенсивным и со слабым метаболизмом CYP 2D6.

Другим путем метаболизма рisperидона является N-деалкилирование. Исследования *in vitro* на микросомах печени человека показали, что рisperидон в клинически значимых концентрациях, в

целом, не ингибирует метаболизм лекарственных препаратов, подвергающихся биотрансформации изоферментами системы P450, включая CYP 1A2, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 и CYP 3A5. Через неделю после начала приема препарата 70 % дозы выводится с мочой, 14 % - с калом. В моче рисперидон совместно с 9-гидроксирисперидоном составляют 35-45 % дозы. Остальное количество составляют неактивные метаболиты. После перорального приема у больных с психозом рисперидон выводится из организма с периодом полувыведения ($T_{1/2}$) около 3 часов. $T_{1/2}$ 9-гидроксирисперидона и активной антипсихотической фракции составляет 24 часа.

Линейность

Концентрация рисперидона в плазме прямо пропорциональна принимаемой дозе в терапевтическом диапазоне доз.

Пожилые пациенты и пациенты с печеночной и/или почечной недостаточностью

После однократного приема рисперидона у пожилых пациентов концентрации активной антипсихотической фракции в плазме были в среднем на 43 % больше, период полувыведения длился на 38 % дольше, а клиренс уменьшался на 30 %. У пациентов с почечной недостаточностью наблюдалось повышение плазменной концентрации и понижение клиренса активной антипсихотической фракции в среднем на 60 %. У пациентов с печеночной недостаточностью концентрации рисперидона в плазме не изменялись, однако средняя концентрация свободной фракции рисперидона увеличивалась на 35 %.

Дети

Фармакокинетика рисперидона, 9-гидроксирисперидона и активной антипсихотической фракции у детей сопоставима с таковой у взрослых пациентов.

Влияние пола, расы и курения

Популяционный фармакокинетический анализ не выявил очевидного влияния

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- шизофрения (острая и хроническая) и другие психотические состояния с преобладанием продуктивной симптоматики (бред, галлюцинации, агрессивность), негативной симптоматики (скудость речи, эмоциональная и социальная отрешенность);

- аффективные расстройства при различных психических заболеваниях;

- поведенческие расстройства у пациентов с деменцией при проявлении симптомов агрессивности (вспышки гнева, физическое насилие), при нарушениях деятельности (возбуждение, бред) или психотических симптомах;

- в качестве вспомогательной терапии при лечении маний при биполярных расстройствах;

- в качестве вспомогательной терапии расстройств поведения у подростков с 15 лет и взрослых пациентов со сниженным интеллектуальным уровнем или задержкой умственного развития, в случаях, если деструктивное поведение (агрессивность, импульсивность, аутоагрессия) является ведущим в клинической картине болезни.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к компонентам препарата; период лактации.

С осторожностью:

- заболевания сердечно-сосудистой системы (хроническая сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, нарушения проводимости сердечной мышцы);

- обезвоживание и гиповолемия;

- нарушения мозгового кровообращения;

- болезнь Паркинсона;

- судороги (в том числе в анамнезе);

- тяжелая почечная или печеночная недостаточность (см. рекомендации по дозированию);

- злоупотребление лекарственными средствами или лекарственная

пола, расы или курения на фармакокинетику рисперидона и активной фармакокинетической фракции.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- лечение шизофрении у взрослых и детей в возрасте от 13 до 17 лет;

- лечение маниакальных эпизодов, связанных с биполярным расстройством средней и тяжелой степени у взрослых.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная чувствительность к компонентам препарата;

- фенилкетонурия;

- детский возраст до 13 лет (невозможность обеспечить для данного препарата минимальную эффективную дозу менее 1 мг).

С осторожностью:

- заболевания сердечно-сосудистой системы (хроническая сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда, нарушения проводимости сердечной мышцы);

- обезвоживание и гиповолемия;

- нарушения мозгового кровообращения;

- болезнь Паркинсона;

- судороги (в том числе в анамнезе);

- тяжелая почечная или печеночная

зависимость (см. рекомендации по дозированию);

- состояния, предрасполагающие к развитию тахикардии типа «пируэт» (брадикардия, нарушение электролитного баланса, сопутствующий прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT);
- опухоль мозга, кишечная непроходимость, случаи острой передозировки лекарств, синдром Рейе (противорвотный эффект рisperидона может маскировать симптомы этих состояний);
- беременность, детский возраст до 15 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Применение при беременности и в период лактации. Безопасность применения рisperидона у беременных не изучалась. При беременности можно использовать только в том случае, если положительный эффект оправдывает возможный риск.

Поскольку рisperидон и 9-гидроксириперидон проникают в грудное молоко, женщинам, применяющим препарат, не следует кормить грудью.

недостаточность (см. рекомендации по дозированию);

- злоупотребление лекарственными средствами или лекарственная зависимость (см. рекомендации по дозированию);
- состояния, предрасполагающие к развитию тахикардии типа «пируэт» (брадикардия, нарушение электролитного баланса, сопутствующий прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT);
- опухоль мозга, кишечная непроходимость, случаи острой передозировки лекарств, синдром Рейе (противорвотный эффект рisperидона может маскировать симптомы этих состояний);
- факторы риска развития тромбозов венных сосудов;
- болезнь диффузных телец Леви;
- пациенты пожилого возраста с цереброваскулярной деменцией;
- гипергликемия;
- одновременное применение с фурсемидом.

Применение при беременности и в период лактации

Беременность

Полноценных исследований по применению рisperидона у беременных женщин не проводилось. По данным наблюдений в постмаркетинговом периоде при применении рisperидона во время последнего триместра беременности у новорожденного возникли обратимые экстрапирамидные симптомы, поэтому новорожденные должны находиться под тщательным наблюдением. В исследованиях на животных рisperидон не обладал тератогенным действием, однако наблюдались другие виды токсического действия на репродуктивную систему. Потенциальный риск для людей неизвестен. Препарат можно использовать при беременности, только если ожидаемая польза применения беременной женщиной превышает потенциальный риск для плода. При необходимости прекращения приема препарата во время беременности отмену препарата следует проводить

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Риспаксол можно принимать во время еды или в перерывах между едой; таблетки можно запивать небольшим количеством воды.

Шизофрения

Взрослые и дети старше 15 лет.

Рисперидон может назначаться один или два раза в сутки. Начальная доза - 2 мг в сутки. На второй день дозу следует увеличить до 4 мг в сутки. С этого момента дозу можно либо сохранить на прежнем уровне, либо индивидуально скорректировать при необходимости. Обычно оптимальной дозой является 4-6 мг в сутки. В ряде случаев может быть оправдано более медленное повышение дозы и более низкие начальная и поддерживающая дозы.

Дозы выше 10 мг в сутки не показали более высокой эффективности по сравнению с меньшими дозами и могут вызвать появление экстрапирамидных симптомов. В связи с тем, что безопасность доз выше 16 мг в сутки не изучалась, дозы выше этого уровня применять нельзя.

Сведения по использованию для лечения шизофрении у детей моложе 15 лет отсутствуют.

Пожилые пациенты.

Рекомендуется начальная доза 0,5 мг на прием дважды в сутки. Дозировку можно индивидуально увеличить по 0,5 мг дважды в сутки до 1 - 2 мг дважды в сутки.

постепенно.

Лактация

В исследованиях на животных рисперидон и 9-гидроксирисперидон проникали в грудное молоко. У людей также было установлено проникновение рисперидона и 9-гидроксирисперидона в грудное молоко. Данные о побочных эффектах у младенцев, находящихся на грудном вскармливании, отсутствуют. Поэтому вопрос о грудном вскармливании должен решаться с учетом возможного риска для ребенка.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ***Шизофрения******Взрослые***

Рисперидон может назначаться один или два раза в сутки. Начальная доза - 2 мг в сутки. На второй день дозу можно увеличить до 4 мг в сутки. С этого момента дозу можно либо сохранить на прежнем уровне, либо индивидуально скорректировать при необходимости. Обычно оптимальной дозой является 4-6 мг в сутки. В ряде случаев может быть оправдано более медленное повышение дозы и более низкие начальная и поддерживающая дозы.

Дозы выше 10 мг в сутки не показали более высокой эффективности по сравнению с меньшими дозами и могут вызвать появление экстрапирамидных симптомов. В связи с тем, что безопасность доз выше 16 мг в сутки не изучалась, дозы выше этого уровня применять не рекомендуется.

Дети от 13 до 17 лет

Минимально эффективные дозы составляют 1-2 мг. При необходимости применения меньших доз, а также при постепенном увеличении дозы рисперидон следует применять в соответствующей лекарственной форме и дозировке.

При хорошей переносимости рекомендуемая доза составляет 3 мг в сутки. Несмотря на эффективность при лечении шизофрении у подростков дозами 1-6 мг в сутки, не наблюдалось дополнительной эффективности при дозах выше 3 мг в сутки, более высокие дозы

Заболевания печени и почек.

Рекомендуется начальная доза 0,5 мг на прием 2 раза в сутки. Эту дозу постепенно можно увеличить до 1 - 2 мг на прием дважды в сутки.

Злоупотребление лекарственными средствами или лекарственная зависимость -рекомендуемая суточная доза препарата – 2-4 мг.

Поведенческие расстройства у больных с деменцией

Рекомендуется начальная доза по 0,25 мг на прием дважды в день (следует использовать адекватную лекарственную форму). Дозировку при необходимости можно индивидуально увеличивать по 0,25 мг 2 раза в сутки, не чаще чем через день. Для большинства пациентов оптимальной дозой является 0,5 мг дважды в день. Однако некоторым пациентам показан прием по 1 мг 2 раза в день.

По достижении оптимальной дозы может быть рекомендован прием препарата один раз в день.

Мании при биполярных расстройствах

Рекомендованная начальная доза препарата - 2 мг в день за один прием. При необходимости эта доза может быть повышена на 2 мг в день, не чаще чем через день. Для большинства пациентов оптимальной дозой является 2 - 6 мг в сутки.

Расстройства поведения у пациентов с задержкой умственного развития

Пациенты, весящие 50 кг и более - рекомендованная начальная доза препарата – 0,5 мг в один раз день. При необходимости эта доза может быть повышена на 0,5 мг в день, не чаще чем через день. Для большинства пациентов оптимальной дозой является доза 1 мг в день. Однако для некоторых пациентов предпочтительней прием по 0,5 мг в день, тогда как некоторым требуется увеличение дозы до 1,5 мг в день.

Пациенты, весящие менее 50 кг -

вызывали больше побочных эффектов. Применение доз выше 6 мг в сутки не изучалось.

Пациентам, у которых наблюдалась устойчивая сонливость, рекомендуется принимать половину суточной дозы 2 раза в сутки.

Мании при биполярных расстройствах***Взрослые***

Рекомендуется начальная доза 2 мг в сутки за один прием. При необходимости эта доза может быть повышена на 1 мг в сутки, не чаще чем через сутки. Для большинства пациентов оптимальной дозой является 1-6 мг в сутки. Применение доз выше 6 мг в сутки у пациентов с маниакальными эпизодами не изучалось. Как и для любой другой симптоматической терапии, целесообразность продолжения лечения рисперидоном должна регулярно оцениваться и подтверждаться.

Заболевания печени и почек.

У пациентов с заболеваниями почек снижена способность выведения активной антипсихотической фракции по сравнению с другими пациентами. У пациентов с заболеваниями печени наблюдается повышение концентрации свободной фракции рисперидона в плазме крови.

Рекомендуемая начальная и поддерживающая доза в соответствии с показаниями должна быть уменьшена в 2 раза, увеличение дозы у пациентов с заболеваниями печени и/или почек должно проводиться медленнее.

Рисперидон следует назначать с осторожностью у данной категории больных.

Способ применения

Внутрь. Прием пищи не оказывает влияния на всасывание препарата.

При необходимости применения доз менее 1 мг рекомендуется применять препарат в соответствующей лекарственной форме и дозе.

Прекращение применения препарата рекомендуется проводить постепенно.

рекомендованная начальная доза препарата – 0,25 мг один раз в день. При необходимости эта доза может быть повышена на 0,25 мг в день, не чаще чем через день. Для большинства пациентов оптимальной дозой является доза 0,5 мг в день. Однако для некоторых пациентов предпочтительней прием по 0,25 мг в день, тогда как некоторым требуется увеличение дозы до 0,75 мг в день.

Длительный прием Рисперидона у подростков должен проводиться под постоянным контролем врача.

Применение у детей младше 15 лет не рекомендуется.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Как и другие лекарственные средства, риспаксол может оказать побочное действие, которое, однако, проявляется не у всех.

Риспаксол обладает хорошей переносимостью.

Возможны следующие побочные действия:

Со стороны центральной нервной системы (ЦНС): бессонница, ажитация, тревога, головная боль; иногда – сонливость, утомляемость, головокружение, нарушение концентрации внимания, нарушение четкости зрения; редко – экстрапирамидные симптомы (в т.ч. тремор, ригидность, гиперсаливация, брадикинезия, акатизия, острая дистония). У больных с шизофренией возможны гиперволемия (либо из-за полидипсии, либо из-за синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона), поздняя дискинезия (непроизвольные ритмические движения преимущественно языка и/или лица), злокачественный нейролептический синдром (гипертермия, мышечная ригидность, нестабильность вегетативных функций, нарушение сознания и повышение уровня

После резкого прекращения приема высоких доз антипсихотических препаратов очень редко наблюдались острые симптомы «отмены», включая тошноту, рвоту, повышенное потоотделение и бессонницу.

Переход от терапии другими антипсихотическими препаратами

В начале лечения рисперидоном рекомендуется постепенно отменять предшествующую терапию, если это клинически оправдано. При этом если пациенты переводятся с терапии депо-формами антипсихотических препаратов, то терапию рисперидоном следует начинать вместо следующей запланированной дозы. Периодически следует оценивать необходимость продолжения текущей терапии противопаркинсоническими препаратами.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Наиболее часто наблюдаемыми побочными эффектами являлись паркинсонизм, головная боль и бессонница.

Перечисленные далее побочные эффекты классифицированы по системам органов и частоте встречаемости: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и неизвестно (невозможно оценить из доступных данных).

В каждой частной группе побочные действия представлены в порядке уменьшения их важности.

Нарушения лабораторных и инструментальных показателей:

часто – увеличение уровня пролактина¹, увеличение массы тела;

нечасто – удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), нарушение ЭКГ, увеличение уровня трансаминаз, уменьшение количества лейкоцитов в крови, повышение температуры тела, увеличение количества эозинофилов в крови, уменьшение уровня гемоглобина, увеличение уровня креатинфосфокиназы; *редко* – понижение температуры тела.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

креатинфосфокиназы), нарушения терморегуляции и судорожные припадки.
Со стороны пищеварительной системы: запор, диспепсия, тошнота, рвота, боли в животе, повышение активности печеночных ферментов, сухость во рту, гипо- или гиперсаливация, анорексия, усиление аппетита, повышение или снижение массы тела.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: ортостатическая гипотензия и рефлекторная тахикардия, повышение артериального давления. На фоне терапии риспаксолом описано развитие инсультов, в основном, у пожилых больных с предрасполагающими факторами.

Со стороны системы кроветворения: нейтропения, тромбоцитопения.

Со стороны эндокринной системы: возможны галакторея, гинекомастия, нарушения менструального цикла, аменорея; в единичных случаях - развитие гипергликемии или ухудшение течения сахарного диабета.

Со стороны мочеполовой системы: приапизм, нарушения эрекции, нарушения эякуляции, аноргазмия, недержание мочи.

Аллергические реакции: ринит, кожная сыпь, ангионевротический отек.

Дерматологические реакции: сухость кожи, гиперпигментация, зуд, себорея, фотосенсибилизация.

Прочие: артралгия.

часто – тахикардия;

нечасто – атриовентрикулярная блокада, блокада пучка Гиса, фибрилляция предсердий, синусовая брадикардия, сердцебиение.

Гематологические нарушения и нарушения лимфатической системы:

нечасто – анемия, тромбоцитопения;

редко – гранулоцитопения;

неизвестно – агранулоцитоз.

Со стороны нервной системы:

очень часто – паркинсонизм², головная боль;

часто – акатизия², головокружение², тремор², дистония², сонливость, седация, летаргия, дискинезия²;

нечасто – отсутствие реакции на раздражители, потеря сознания, синкопе, подавленное состояние, инсульт, преходящая ишемическая атака, дизартрия, нарушение внимания, гиперсомния, постуральное головокружение, нарушение равновесия, поздняя дискинезия, нарушение речи, нарушение координации, гипестезия;

редко – злокачественный нейрорептический синдром (ЗНС), диабетическая кома, цереброваскулярные нарушения, церебральная ишемия, нарушение движений.

Офтальмологические нарушения:

часто – нечеткое зрение;

нечасто – конъюнктивит, окулярная гиперемия, нарушение зрения, выделения из глаз, отек области вокруг глаз, сухость глаз, усиленное слезотечение, светобоязнь;

редко – снижение остроты зрения, непроизвольные вращения глазных яблок, глаукома, синдром подвижной радужки (при операции по поводу катаракты).

Со стороны уха и лабиринта:

нечасто – боль в ухе, шум в ушах.

Респираторные, торакальные нарушения и нарушения средостения:

часто – одышка, носовое кровотечение, кашель, заложенность носа, боль в области гортани и глотки;

нечасто – свистящее дыхание, аспирационная пневмония, застой в легких, нарушение дыхания, влажные хрипы, закупорка дыхательных путей,

	дисфония; <i>редко</i> – синдром апноэ во сне, гипервентиляция. <u>Со стороны желудочно-кишечного тракта:</u> <i>часто</i> – рвота, диарея, запор, тошнота, боли в области живота, сухость во рту, дискомфорт в желудке; <i>нечасто</i> – дисфагия, гастрит, недержание кала, гиперсаливация, фекалома; <i>редко</i> – кишечная непроходимость, панкреатит, отек губ, хейлит. <u>Со стороны почек и мочевыводящих путей:</u> <i>часто</i> – энурез; <i>нечасто</i> – задержка мочевого выделения, дизурия, недержание мочи, поллакиурия. <u>Со стороны кожи и подкожных тканей:</u> <i>часто</i> – сыпь, эритема; <i>нечасто</i> – отек Квинке, поражение кожи, нарушение кожных покровов, зуд, акне, нарушение окраски кожи, алоpecia, себорейный дерматит, сухость кожи, гиперкератоз; <i>редко</i> – перхоть. <u>Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:</u> <i>часто</i> – артралгия, боли в спине, боли в конечностях; <i>нечасто</i> – мышечная слабость, миалгия, боли в шее, опухание суставов, нарушения позы, скованность в суставах, мышечные боли в груди; <i>редко</i> – рабдомиолиз. <u>Со стороны эндокринной системы:</u> <i>редко</i> – нарушение выработки антидиуретического гормона. <u>Нарушение метаболизма и питания:</u> <i>часто</i> – повышение аппетита, снижение аппетита; <i>нечасто</i> – сахарный диабет³, анорексия, полидипсия, гипергликемия; <i>редко</i> – гипогликемия; <i>очень редко</i> – диабетический кетоацидоз; <i>неизвестно</i> – водная интоксикация. <u>Инфекции:</u> <i>часто</i> – пневмония, грипп, бронхит, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей; <i>нечасто</i> – синусит, вирусные инфекции, инфекция уха, тонзиллит, воспаление подкожной жировой клетчатки, средний
--	--

отит, инфекции глаз, локализованные инфекции, акародерматит, инфекции дыхательных путей, цистит, онихомикоз;
редко – хронический средний отит.

Сосудистые нарушения:

Нечасто – гипотензия, ортостатическая гипотензия, приливы.

Общие нарушения и явления, обусловленные путем введения препарата:

часто – пирексия, усталость, периферический отек, астения, боли в области грудной клетки;

нечасто – отек лица, нарушение походки, плохое самочувствие, медлительность, гриппоподобное состояние, жажда, дискомфорт в области грудной клетки, озноб;

редко – общий отек, гипотермия, синдром «отмены», похолодание конечностей.

Со стороны иммунной системы:

нечасто – гиперчувствительность;

редко – лекарственная гиперчувствительность;

неизвестно – анафилактическая реакция.

Гепатобилиарные нарушения:

редко – желтуха.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

нечасто – аменорея, сексуальная дисфункция, эректильная дисфункция, нарушение эякуляции, галакторея, гинекомастия, нарушение менструаций, выделения из влагалища;

неизвестно – приапизм.

Психические нарушения:

очень часто – бессонница;

часто – беспокойство, возбуждение, нарушения сна;

нечасто – спутанность сознания, мании, снижение либидо, вялость, нервозность;

редко – аноргазмия, уплощение аффекта.

¹ – гиперпролактинемия в некоторых случаях может приводить к гинекомастии, нарушениям менструального цикла, аменорее и галакторее.

² – экстрапирамидные расстройства могут проявляться как: паркинсонизм (гиперсаливация, костно-мышечная скованность, слюнотечение, ригидность по типу «зубчатого колеса», брадикинезия, гипокинезия, маскоподобное лицо, напряженность мышц, акинезия, мышечная ригидность, ригидность затылочных мышц, паркинсоническая походка, нарушения глабеллярного рефлекса), акатизия (акатизия,

беспокойство, гиперкинезия и синдром «беспокойных» ног), тремор, дискинезия (дискинезия, подергивание мышц, хореоатетоз, атетоз и миоклонус), дистония.

Дистония включает дистонию, мышечные спазмы, гипертонию, кривошею, непроизвольные мышечные сокращения, мышечную контрактуру, блефароспазм, движения глазного яблока, паралич языка, лицевой спазм, ларингоспазм, миотония, опистотонус, орофарингеальный спазм, плевростотонус, спазм языка и тризм. Тремор включает тремор и паркинсонический тремор покоя. Существует более широкий ряд симптомов, которые не всегда имеют экстрапирамидное происхождение.

³ – сахарный диабет наблюдался у 0,18 % пациентов, принимавших рисперидон по сравнению с 0,11 % пациентов в группе плацебо. Общая частота возникновения сахарного диабета по результатам всех клинических испытаний составляла 0,43 % всех пациентов, принимавших рисперидон.

Класс эффекты

Как и при применении других антипсихотических препаратов, в постмаркетинговом периоде наблюдения отмечались очень редкие случаи увеличения зубца QT. Другие класс эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, наблюдаемые при применении антипсихотических препаратов, которые увеличивают зубец QT, включают: желудочковую аритмию, желудочковую фибрилляцию, желудочковую тахикардию, внезапную смерть, остановку сердца и двунаправленную желудочковую тахикардию.

Венозная тромбоэмболия

При использовании антипсихотических препаратов наблюдались случаи венозной тромбоэмболии, включая легочную эмболию и случаи тромбоза глубоких вен (частота неизвестна).

Повышение массы тела

У пациентов с шизофренией повышение массы тела не менее 7 % через 6-8 недель наблюдалось у 18 % пациентов, принимавших рисперидон, и у 9 % пациентов, принимавших плацебо. У пациентов с маниакальными эпизодами число случаев повышения массы тела на 7 % и более после 3 недель лечения было сравнимо в группе, принимавшей рисперидон (2,5 %) и в группе, принимавшей плацебо (2,4 %).

У детей с расстройствами поведения в ходе долговременных клинических исследований масса тела увеличивалась в среднем на 7,3 кг после 12 месяцев терапии. Ожидаемое повышение массы тела у детей 5-12 лет с нормальным развитием составляет 3-5 кг в год. С 12-16 лет величина повышения массы тела должна составлять 3-5 кг в год для девочек и около 5 кг в год для мальчиков.

Дополнительная информация об особых популяциях пациентов

Побочные действия, которые у пожилых пациентов с деменцией и у детей отмечались с большей частотой, чем у взрослых пациентов, описаны ниже:

Пожилые пациенты с деменцией

Преходящая ишемическая атака и инсульт наблюдались с частотой 1,4 % и 1,5 % соответственно. С частотой ≥ 5 % и с частотой, по крайней мере, в 2 раза превышающей таковую в других популяциях пациентов: инфекции мочевыводящих путей, периферический отек, летаргия и кашель.

Дети

У детей (5-17 лет) с частотой ≥ 5 % и с частотой, по крайней мере, в 2 раза превышающей таковую в других популяциях пациентов: сонливость/седация, усталость, головная боль, повышение аппетита, рвота, инфекции верхних дыхательных путей, заложенность носа, боль в области живота, головокружение, кашель, пирексия, тремор, диарея, энурез.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы: сонливость, седативный эффект, угнетение сознания, тахикардия, артериальная гипотензия, экстрапирамидные расстройства, в редких случаях удлинение интервала QT.

Лечение: необходимо обеспечить свободную проходимость дыхательных путей для обеспечения адекватной оксигенации и вентиляции, промывание желудка (после интубации, если больной без сознания) и назначение активированного угля в сочетании со слабительными средствами. Симптоматическая терапия, направленная

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

В целом наблюдаемые симптомы передозировки представляют собой уже известные фармакологические эффекты рисперидона в усиленной форме: сонливость, седация, тахикардия, артериальная гипотензия, экстрапирамидные симптомы. Наблюдалось удлинение интервала QT и судороги. Двунаправленная желудочковая тахикардия отмечалась при одновременном применении повышенной дозы рисперидона и пароксетина.

В случае острой передозировки должна

на поддержание жизненно важных функций организма.

Для своевременного диагностирования возможных нарушений ритма сердца необходимо как можно быстрее начать мониторинг ЭКГ. Тщательное медицинское наблюдение и ЭКГ мониторинг проводят до полного исчезновения симптомов интоксикации. Специфический антидот отсутствует.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

С учетом того, что риспаксол оказывает воздействие в первую очередь на ЦНС, его следует применять с осторожностью в сочетании с другими препаратами центрального действия и алкоголем. Риспаксол уменьшает эффективность леводопы и других агонистов дофамина. Клозапин снижает клиренс рисперидона. При одновременном применении риспаксола и карбамазепина отмечалось снижение концентрации активной антипсихотической фракции рисперидона в плазме. Аналогичные эффекты могут наблюдаться при использовании других индукторов печеночных ферментов. При одновременном применении с риспаксомом фенотиазины, трициклические антидепрессанты и некоторые бета-адреноблокаторы могут

быть рассмотрена возможность передозировки от приема нескольких препаратов.

Лечение

Следует добиться и поддерживать свободную проходимость дыхательных путей для обеспечения адекватного снабжения кислородом и вентиляции. Промывание желудка (после интубации, если больной без сознания) и прием активированного угля вместе со слабительным следует проводить только в том случае, если препарат был принят не более одного часа назад. Следует немедленно начать мониторинг ЭКГ для выявления возможных аритмий. Специфического антидота не существует, должна проводиться соответствующая симптоматическая терапия. Артериальную гипотонию и сосудистый коллапс следует устранять внутривенными инфузиями жидкости и/или симпатомиметическими препаратами. При развитии тяжелых экстрапирамидных симптомов следует назначить антихолинергические препараты. Постоянное медицинское наблюдение и мониторинг следует продолжать до исчезновения симптомов интоксикации.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Как и в случае с другими антипсихотическими препаратами, следует соблюдать осторожность при одновременном применении рисперидона с препаратами, увеличивающими интервал QT (например, с антиаритмическими препаратами Ia класса (хинидин, дизопирамид, прокаинамид и др.), III класса (амиодарон, соталол и др.), трициклическими антидепрессантами (амитриптилин и др.), тетрациклическими антидепрессантами (мапротилин и др.), некоторыми антигистаминными препаратами, другими антипсихотическими препаратами, некоторыми противомаларийными препаратами (хинин, мефлохин и др.), препаратами, вызывающими электролитный дисбаланс (гипокалиемию,

повышать концентрации рисперидона в плазме, однако это не влияет на концентрацию активной антипсихотической фракции.

При одновременном применении с риспаксолом флуоксетин может повышать концентрацию рисперидона в плазме, однако, в меньшей степени концентрацию активной антипсихотической фракции. При применении риспаксола вместе с другими препаратами, в высокой степени связывающимися с белками плазмы, клинически выраженного вытеснения какого-либо препарата из белковой фракции плазмы не наблюдается. Антигипертензивные препараты усиливают выраженность снижения артериального давления на фоне приема риспаксола.

гипомагниемия), брадикардию или ингибируют печеночный метаболизм рисперидона. Данный перечень не является исчерпывающим.

Влияние рисперидона на другие лекарственные препараты

Рисперидон следует применять с осторожностью в сочетании с другими препаратами центрального действия, особенно с алкоголем, опиатами, антигистаминными препаратами и бензодиазепинами из-за повышенного риска седации.

Рисперидон может снижать эффективность леводопы и других агонистов дофамина. При необходимости приема данной комбинации, особенно на терминальной стадии болезни Паркинсона, следует назначать наименьшую эффективную дозу каждого из препаратов.

При одновременном применении рисперидона с антигипертензивными препаратами наблюдалась клинически значимая гипотензия.

Рисперидон не оказывает клинически значимого действия на фармакокинетику лития, вальпроата, дигоксина или топирамата.

Влияние других препаратов на рисперидон

Карбамазепин вызывает снижение концентрации активной антипсихотической фракции рисперидона в плазме. Аналогичные эффекты могут наблюдаться при одновременном применении других индукторов печеночных ферментов и Р-гликопротеина (например, рифампицина, фенитоина, фенобарбитала). При назначении и после отмены карбамазепина или других индукторов печеночных ферментов и Р-гликопротеина следует корректировать дозу рисперидона.

Флуоксетин и пароксетин, являющиеся ингибиторами изофермента CYP 2D6, увеличивают концентрацию рисперидона в плазме и в меньшей степени – концентрацию активной антипсихотической фракции. Предполагается, что другие ингибиторы изофермента CYP 2D6 (например, хинидин) влияют на концентрацию

ОСОБЫЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Переход от терапии другими антипсихотическими препаратами.

При шизофрении, в начале лечения рисперидоном, рекомендуется постепенно отменить предыдущую терапию, если это клинически оправдано. Если пациенты переводятся с терапии депо-формами антипсихотических препаратов, то прием рисперидона рекомендуется начинать вместо следующей запланированной инъекции. Периодически следует оценивать необходимость продолжения терапии противо-паркинсоническими лекарственными средствами.

В связи с α -адреноблокирующим действием Рисперидона может возникать

рисперидона таким же образом. При назначении и после отмены флуоксетина или пароксетина следует корректировать дозу рисперидона.

Верапамил, являющийся ингибитором изофермента CYP 3A4 и Р-гликопротеина, увеличивает концентрацию рисперидона в плазме.

Галантамин и донепезил не оказывают клинически значимого эффекта на фармакокинетику рисперидона и его активных антипсихотических фракций.

Фенотиазины, трициклические антидепрессанты и некоторые β -адреноблокаторы могут повышать концентрацию рисперидона в плазме, однако это не влияет на концентрацию активной антипсихотической фракции.

Амитриптилин не влияет на фармакокинетику рисперидона и активной антипсихотической фракции. Циметидин и ранитидин увеличивают биодоступность рисперидона, но в минимальной степени влияют на концентрацию активной антипсихотической фракции.

Эритромицин, ингибитор изофермента CYP 3A4, не влияет на фармакокинетику рисперидона и активной антипсихотической фракции.

Одновременное применение с палипериδοном может привести к увеличению концентрации антипсихотической фракции.

ОСОБЫЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Применение у пожилых пациентов с деменцией

Повышенная смертность у пожилых пациентов с деменцией

У пожилых пациентов с деменцией при лечении атипичными антипсихотическими средствами, в т.ч. рисперидоном, наблюдается повышенная смертность по сравнению с плацебо. Частота смертельных случаев составляла 4,0 % пациентов, принимавших рисперидон, по сравнению с 3,1 % для плацебо. Средний возраст умерших пациентов составлял 86 лет (67-100 лет). В настоящее время неизвестна причина повышения данного риска, а также степень, в которой

ортостатическая гипотония, особенно в период начального подбора дозы. При возникновении гипотонии следует рассмотреть вопрос о снижении дозы. У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также при обезвоживании, гиповолемии или цереброваскулярных нарушениях, дозу следует увеличивать постепенно, согласно рекомендациям (см. Способ применения и дозы).

Возникновение экстрапирамидных симптомов является фактором риска для развития поздней дискинезии. В случае возникновения признаков и симптомов поздней дискинезии, следует рассмотреть вопрос об отмене всех антипсихотических препаратов. При возникновении нейролептического злокачественного синдрома, характеризующегося гипертермией, мышечной ригидностью, нестабильностью автономных функций, нарушениями сознания и повышением уровня креатинфосфокиназы необходимо отменить все антипсихотические лекарственные средства, включая рисперидон.

При отмене карбамазепина и других индукторов «печеночных» ферментов доза рисперидона должна быть снижена.

Пациентам следует рекомендовать воздержаться от переедания в связи с возможностью увеличения массы тела.

Таблетки риспаксола содержат лактозу. Данный препарат не следует принимать пациентам с непереносимостью сахаров, а именно с редко встречающейся врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы, или синдромом мальабсорбции глюкозы/галактозы.

Рекомендации водителям транспортных средств и операторам

Риспаксол может повлиять на активную деятельность, для которой необходима быстрота реакций. Поэтому не следует управлять автомобилем или обслуживать механизмы, пока не выявлена индивидуальная переносимость препарата.

повышение смертности может быть применимо к антипсихотическим препаратам, а не к особенностям данной группы пациентов.

Совместное применение с фуросемидом

У пожилых пациентов с деменцией наблюдалась повышенная смертность при одновременном приеме фуросемида и рисперидона перорально (7,3 %, средний возраст 89 лет, диапазон 75-97 лет) по сравнению с группой, принимавшей только рисперидон (3,1 %, средний возраст 84 года, диапазон 70-96 лет) и группой, принимавшей только фуросемид (4,1 %, средний возраст 80 лет, диапазон 67-90 лет). Одновременное применение рисперидона с другими диуретиками (в основном с тиазидными диуретиками в малых дозах) не сопровождалось повышением смертности. Независимо от лечения, дегидратация является общим фактором риска смертности и должна тщательно контролироваться у пожилых людей с деменцией.

У пожилых пациентов с деменцией наблюдалось увеличение побочных эффектов со стороны цереброваскулярной системы (острые и преходящие нарушения мозгового кровообращения), в т. ч. смертельные случаи у пациентов (средний возраст 85 лет, диапазон 73-97 лет) при применении рисперидона по сравнению с плацебо.

Кардиоваскулярные эффекты

У пациентов с деменцией, принимавших некоторые атипичные антипсихотические препараты, наблюдалось повышение риска цереброваскулярных побочных эффектов примерно в 3 раза. Серьезные и несерьезные цереброваскулярные побочные эффекты возникали у 3,3 % пациентов, принимавших рисперидон, и у 1,2 % пациентов, принимавших плацебо. Соотношение рисков составляло 2,96 при доверительном интервале 95 %. Увеличение риска не исключается для других антипсихотических препаратов, а также для других популяций пациентов. Рисперидон должен применяться с осторожностью у пациентов с фактором риска возникновения инсульта.

Риск возникновения цереброваскулярных

побочных эффектов гораздо выше у пациентов со смешанной или сосудистой деменцией, по сравнению с пациентами с Альцгеймеровской деменцией. Поэтому пациенты с деменцией любого типа, кроме Альцгеймеровской, не должны принимать рисперидон.

Врачам следует оценивать соотношение риск/польза применения рисперидона у пожилых пациентов с деменцией, принимая во внимание предвестников риска инсульта у каждого пациента индивидуально. Пациенты и лица, ухаживающие за ними, должны быть предупреждены о том, что необходимо немедленно сообщать о признаках и симптомах кардиоваскулярных событий, таких как внезапная слабость или неподвижность/нечувствительность в области лица, ног, рук, а также затруднения речи и проблемы со зрением. При этом должны рассматриваться все возможные варианты лечения, включая прекращение приема рисперидона.

Рисперидон может использоваться только для кратковременного лечения непрекращающейся агрессии у пациентов с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера средней и тяжелой степени, в качестве дополнения к нефармакологическим методам коррекции, в случае их неэффективности или ограниченной эффективности, и когда есть риск причинения вреда пациентом самому себе или другим лицам.

Необходимо постоянно оценивать состояние пациентов и необходимость продолжения терапии рисперидоном.

Ортостатическая гипотензия

Рисперидон обладает альфа-блокирующей активностью, и поэтому может вызывать у некоторых пациентов ортостатическую гипотензию, особенно в период начального подбора дозы. Клинически значимая гипотензия наблюдалась при одновременном применении с антигипертензивными препаратами. Рисперидон необходимо применять с осторожностью у пациентов с известными кардиоваскулярными заболеваниями (например, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, нарушение

проводимости сердечной мышцы, дегидратация, гиповолемия или цереброваскулярное заболевание). Необходима соответствующая коррекция дозы. В случае возникновения гипотензии, необходимо оценить возможность снижения дозы.

Поздняя дискинезия и экстрапирамидные расстройства

Препараты, обладающие свойствами антагонистов дофаминовых рецепторов, могут вызывать позднюю дискинезию, которая характеризуется ритмическими произвольными движениями, преимущественно языка и/или мимической мускулатуры. Возникновение экстрапирамидных симптомов является фактором риска развития поздней дискинезии. При возникновении у пациентов объективных или субъективных симптомов, указывающих на позднюю дискинезию, нужно рассмотреть целесообразность отмены всех антипсихотических препаратов, включая рисперидон.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

Антипсихотические препараты, включая рисперидон, могут вызывать ЗНС, который характеризуется гипертермией, ригидностью мышц, нестабильностью функции вегетативной нервной системы, угнетением сознания, повышением концентрации креатининфосфокиназы в сыворотке. У пациентов с ЗНС могут возникать также миоглобинурия (рабдомиолиз) и острая почечная недостаточность. При возникновении у пациента объективных или субъективных симптомов ЗНС необходимо немедленно отменить все антипсихотические препараты, включая рисперидон.

Болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви

Назначение антипсихотических препаратов, включая рисперидон, пациентам с болезнью Паркинсона или деменцией с тельцами Леви должно проводиться с осторожностью, т.к. у обеих групп пациентов повышен риск развития ЗНС и увеличена чувствительность к антипсихотическим

препарам (включая притупление болевой чувствительности, спутанность сознания, постуральную нестабильность с частыми падениями и экстрапирамидные симптомы). При приеме рисперидона возможно ухудшение течения болезни Паркинсона.

Гипергликемия и сахарный диабет

При лечении рисперидоном наблюдались гипергликемия, сахарный диабет и обострение уже имеющегося сахарного диабета. Вероятно, что предшествующее лечению увеличение массы тела также является предрасполагающим к этому фактором. Очень редко можно наблюдать кетоацидоз и редко – диабетическую кому. У всех пациентов необходимо проводить клинический контроль на наличие симптомов гипергликемии (полидипсия, полиурия, полифагия и слабость). У пациентов с сахарным диабетом должен проводиться регулярный контроль уровня глюкозы.

Увеличение массы тела

При лечении рисперидоном наблюдалось значительное увеличение массы тела. Необходимо проводить контроль массы тела пациентов.

Гиперпролактинемия

Следует соблюдать осторожность при назначении рисперидона пациентам с гиперпролактинемией и пациентам с возможными пролактин-зависимыми опухолями.

Удлинение интервала QT

Как и для других антипсихотических средств, следует соблюдать осторожность при назначении рисперидона пациентам с известными кардиоваскулярными заболеваниями, удлинением интервала QT в семейном анамнезе, брадикардией, нарушениями электролитного баланса (гипокалиемия, гипوماгнемия), так как это может увеличить риск аритмогенного эффекта; и при одновременном применении препаратов, удлиняющих интервал QT.

Судороги

Рисперидон должен применяться с осторожностью у пациентов с судорогами в анамнезе или с другими медицинскими состояниями, при которых может

снижаться судорожный порог.

Приапизм

В связи с альфа-адреноблокирующим действием рисперидона при его применении может возникнуть приапизм.

Регуляция температуры тела

Антипсихотические препараты могут вызывать нарушение способности организма регулировать температуру. Необходимо соблюдать осторожность при применении рисперидона пациентам с состояниями, которые могут способствовать повышению внутренней температуры тела, к которым относится интенсивная физическая нагрузка, обезвоживание организма, воздействие высоких внешних температур или одновременное использование препаратов с антихолинергической активностью.

Венозная тромбоэмболия

Поскольку пациенты, принимающие антипсихотические препараты, часто имеют риск развития венозной тромбоэмболии, все возможные факторы риска должны выявляться как до начала, так и во время лечения рисперидоном, и должны приниматься предупреждающие меры.

Дети и подростки

Перед назначением рисперидона детям или подросткам с умственной отсталостью необходимо провести тщательную оценку их состояния на предмет наличия физических или социальных причин агрессивного поведения, таких как боль или неадекватные требования социальной среды.

Седативный эффект рисперидона должен тщательно отслеживаться в данной популяции из-за возможного влияния на способность к обучению. Изменение времени приема рисперидона может улучшить контроль влияния седации на внимание подростков и детей. Применение рисперидона было связано со средним увеличением массы тела и индекса массы тела. Изменения роста находились в рамках ожидаемых возрастных норм. Влияние длительного применения рисперидона на половое развитие и рост полностью не изучено.

СРОК ГОДНОСТИ 3 года. Не применять по истечении срока годности.	В связи с возможным влиянием продолжительной гиперпролактинемии на рост и половое развитие у детей и подростков, должна проводиться регулярная клиническая оценка гормонального статуса, в т. ч. измерение роста, веса, наблюдение за половым развитием, менструальным циклом и другими возможными пролактин-зависимыми эффектами. Во время лечения риспериδοном должна проводиться регулярная проверка наличия экстрапирамидных симптомов и других расстройств движения. <u>Вспомогательные вещества</u> Препарат РИСПАКСОЛ® содержит лактозу. Его не следует принимать пациентам с непереносимостью сахаров, а именно с редко встречающейся врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом мальабсорбции глюкозы/галактозы. <i>Рекомендации водителям транспортных средств и операторам</i> РИСПАКСОЛ® может повлиять на активную деятельность, для которой необходима быстрота реакций. Поэтому не следует управлять автомобилем или обслуживать механизмы, пока не выявлена индивидуальная переносимость препарата. СРОК ГОДНОСТИ 4-года. Не применять по истечении срока годности.
---	---

Представитель
АО «Гриндекс»



Т.С. Заболотная