МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-002602-291218
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Торендо® Ку-таб®

Torendo® Q-tab®

наименование лекарственного препарата

таблетки, диспергируемые в полости рта, 0,5 мг, 1 мг, 2 мг

лекарственная форма, дозировка

АО «КРКА, д.д., Ново место», Словения

наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 291218 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Взаимодействие с другими лекарственными средствами *Взаимодействия, связанные с фармакодинамикой препарата* *Препараты, удлиняющие интервал QT* Как и в случае с другими антипсихотическими препаратами, следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Торендо® Ку-таб® с препаратами, удлиняющими интервал QT, например, с антиаритмическими средствами (хинидин, дизопирамид, прокаинамид, пропафенон, амиодарон, соталол и др.), трициклическими антидепрессантами (амитриптилин и др.), тетрациклическими антидепрессантами (мапротилин и др.),	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами** *Взаимодействия, связанные с фармакодинамикой препарата* *Препараты, удлиняющие интервал QT* Как и в случае с другими антипсихотическими препаратами, следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Торендо® Ку-таб® с препаратами, удлиняющими интервал QT, например, с антиаритмическими средствами (хинидин, дизопирамид, прокаинамид, пропафенон, амиодарон, соталол и др.), трициклическими антидепрессантами (амитриптилин и др.), тетрациклическими антидепрессантами (мапротилин и др.),

некоторыми антигистаминными препаратами, прочими антипсихотическими средствами, некоторыми противомалярийными препаратами (хинин, мефлохин и др.), препаратами, вызывающими электролитный дисбаланс (гипокалиемия, гипомагниемия), брадикардию или ингибирующими печеночный метаболизм рисперидона. Данный перечень не является исчерпывающим.	некоторыми антигистаминными препаратами, прочими антипсихотическими средствами, некоторыми противомалярийными препаратами (хинин, мефлохин и др.), препаратами, вызывающими электролитный дисбаланс (гипокалиемия, гипомагниемия), брадикардию или ингибирующими печеночный метаболизм рисперидона. Данный перечень не является исчерпывающим.
Препараты центрального действия и алкоголь	*Препараты центрального действия и алкоголь*
Препарат Торендо® Ку-таб® следует применять с осторожностью в сочетании с другими препаратами и веществами центрального действия, особенно с алкоголем, опиатами, антигистаминными препаратами и бензодиазепинами из-за повышенного риска седации.	Препарат Торендо® Ку-таб® следует применять с осторожностью в сочетании с другими препаратами и веществами центрального действия, особенно с алкоголем, опиатами, антигистаминными препаратами и бензодиазепинами из-за повышенного риска седации.
Леводопа и агонисты дофаминовых рецепторов	*Леводопа и агонисты дофаминовых рецепторов*
Препарат Торендо® Ку-таб® может снижать эффективность леводопы и других агонистов дофаминовых рецепторов. В случае если необходим прием данной комбинации, особенно на терминальной стадии болезни Паркинсона, следует назначать наименьшую эффективную дозу каждого из препаратов.	Препарат Торендо® Ку-таб® может снижать эффективность леводопы и других агонистов дофаминовых рецепторов. В случае если необходим прием данной комбинации, особенно на терминальной стадии болезни Паркинсона, следует назначать наименьшую эффективную дозу каждого из препаратов.
Гипотензивные препараты	*Гипотензивные препараты*
При применении рисперидона одновременно с гипотензивными препаратами в пострегистрационном периоде наблюдалась клинически значимая	При применении рисперидона одновременно с гипотензивными препаратами в пострегистрационном периоде наблюдалась клинически значимая

артериальная гипотензия. *Палиперидон* Не рекомендуется одновременно применять препарат Торендо® Ку-таб® и палиперидон, поскольку палиперидон является активным метаболитом рисперидона. Одновременное применение комбинации рисперидона и палиперидона может приводить к повышению концентрации активной антипсихотической фракции. *Взаимодействия, связанные с фармакокинетикой препарата* Прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию рисперидона. Рисперидон в основном метаболизируется изоферментом CYP2D6 и в меньшей степени изоферментом CYP3A4. Рисперидон и его активный метаболит 9-гидроксирисперидон являются субстратами Р-гликопротеина (P-gp). Препараты, влияющие на активность изофермента CYP2D6, и препараты, в значительной степени ингибирующие или индуцирующие активность изофермента CYP3A4 и/или P-gp, могут оказывать влияние на фармакокинетику активной антипсихотической фракции рисперидона. *Мощные ингибиторы изофермента CYP2D6* При одновременном применении рисперидона и мощных ингибиторов изофермента CYP2D6 может повышаться плазменная концентрация рисперидона и в меньшей степени активной антипсихотической фракции. Более	артериальная гипотензия. *Палиперидон* Не рекомендуется одновременно применять препарат Торендо® Ку-таб® и палиперидон, поскольку палиперидон является активным метаболитом рисперидона. Одновременное применение комбинации рисперидона и палиперидона может приводить к повышению концентрации активной антипсихотической фракции. *Взаимодействия, связанные с фармакокинетикой препарата* Прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию рисперидона. Рисперидон в основном метаболизируется изоферментом CYP2D6 и в меньшей степени изоферментом CYP3A4. Рисперидон и его активный метаболит 9-гидроксирисперидон являются субстратами Р-гликопротеина (P-gp). Препараты, влияющие на активность изофермента CYP2D6, и препараты, в значительной степени ингибирующие или индуцирующие активность изофермента CYP3A4 и/или P-gp, могут оказывать влияние на фармакокинетику активной антипсихотической фракции рисперидона. *Мощные ингибиторы изофермента CYP2D6* При одновременном применении рисперидона и мощных ингибиторов изофермента CYP2D6 может повышаться плазменная концентрация рисперидона и в меньшей степени активной антипсихотической фракции. Более

высокие дозы мощного ингибитора изофермента CYP2D6 могут повышать концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона (например, пароксетин, см. ниже). Ожидается, что другие ингибиторы изофермента CYP2D6, такие как хинидин, могут оказывать подобное влияние на концентрацию рисперидона в плазме крови. При инициации или отмене терапии комбинацией рисперидона и пароксетина, хинидина или другого мощного ингибитора изофермента CYP2D6, особенно в более высоких дозах, следует скорректировать дозу препарата Торендо® Ку-таб®.	высокие дозы мощного ингибитора изофермента CYP2D6 могут повышать концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона (например, пароксетин, см. ниже). Ожидается, что другие ингибиторы изофермента CYP2D6, такие как хинидин, могут оказывать подобное влияние на концентрацию рисперидона в плазме крови. При инициации или отмене терапии комбинацией рисперидона и пароксетина, хинидина или другого мощного ингибитора изофермента CYP2D6, особенно в более высоких дозах, следует скорректировать дозу препарата Торендо® Ку-таб®.
Ингибиторы изофермента CYP3A4 и/или P-gp Одновременное применение препарата Торендо® Ку-таб® и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 и/или P-gp может существенно повысить концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона в плазме крови. При инициации или отмене терапии комбинацией рисперидона и итраконазола или другого мощного ингибитора изофермента CYP3A4 и/или P-gp следует скорректировать дозу препарата Торендо® Ку-таб®.	*Ингибиторы изофермента CYP3A4 и/или P-gp* Одновременное применение препарата Торендо® Ку-таб® и мощных ингибиторов изофермента CYP3A4 и/или P-gp может существенно повысить концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона в плазме крови. При инициации или отмене терапии комбинацией рисперидона и итраконазола или другого мощного ингибитора изофермента CYP3A4 и/или P-gp следует скорректировать дозу препарата Торендо® Ку-таб®.
Индукторы изофермента CYP3A4 и/или P-gp Одновременное применение препарата Торендо® Ку-таб® с мощным индуктором изофермента CYP3A4 и/или P-gp может снизить концентрацию активной	*Индукторы изофермента CYP3A4 и/или P-gp* Одновременное применение препарата Торендо® Ку-таб® с мощным индуктором изофермента CYP3A4 и/или P-gp может снизить концентрацию активной

антипсихотической фракции рисперидона в плазме крови. При инициации или отмене терапии комбинацией рисперидона и карбамазепина или другого мощного индуктора изофермента CYP3A4 и/или P-gp следует скорректировать дозу препарата Торендо® Ку-таб®. Действие индукторов изофермента CYP3A4 проявляется с течением времени, поэтому может потребоваться до 2 недель до достижения максимального эффекта после начала приема. Соответственно, при отмене индуктора изофермента CYP3A4 может потребоваться до 2 недель до исчезновения эффекта.	антипсихотической фракции рисперидона в плазме крови. При инициации или отмене терапии комбинацией рисперидона и карбамазепина или другого мощного индуктора изофермента CYP3A4 и/или P-gp следует скорректировать дозу препарата Торендо® Ку-таб®. Действие индукторов изофермента CYP3A4 проявляется с течением времени, поэтому может потребоваться до 2 недель до достижения максимального эффекта после начала приема. Соответственно, при отмене индуктора изофермента CYP3A4 может потребоваться до 2 недель до исчезновения эффекта.
Препараты, прочно связывающиеся с белками плазмы крови	*Препараты, прочно связывающиеся с белками плазмы крови*
При одновременном применении препарата Торендо® Ку-таб® с препаратами, обладающими высокой связью с белками плазмы крови, не наблюдается клинически значимого вытеснения препарата из комплекса с белками плазмы крови.	При одновременном применении препарата Торендо® Ку-таб® с препаратами, обладающими высокой связью с белками плазмы крови, не наблюдается клинически значимого вытеснения препарата из комплекса с белками плазмы крови.
При применении сопутствующего лечения следует обратиться к инструкции по применению соответствующего лекарственного препарата и при необходимости скорректировать дозы принимаемых препаратов.	При применении сопутствующего лечения следует обратиться к инструкции по применению соответствующего лекарственного препарата и при необходимости скорректировать дозы принимаемых препаратов.
Дети	***Психостимуляторы***
Исследования лекарственных взаимодействий проводились только у взрослых пациентов. Релевантность результатов данных исследований у детей неизвестна.	**При одновременном применении психостимуляторов (например, метилфенидата) и рисперидона изменение порядка приема одного или обоих препаратов может привести к**

Одновременное применение психостимуляторов (например, метилфенидата) и препарата Торендо® Ку-таб® у детей не изменяет фармакокинетические параметры и эффективность рисперидона.	**появлению экстрапирамидных симптомов (см. раздел «Особые указания»).**
Влияние других препаратов на фармакокинетику рисперидона	*Дети*
Антибактериальные препараты	Исследования лекарственных взаимодействий проводились только у взрослых пациентов. Релевантность результатов данных исследований у детей неизвестна.
• Эритромицин, умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-gp, не влияет на фармакокинетику рисперидона и активной антипсихотической фракции.	Одновременное применение психостимуляторов (например, метилфенидата) и препарата Торендо® Ку-таб® у детей не изменяет фармакокинетические параметры и эффективность рисперидона.
• Рифампицин, мощный индуктор изофермента CYP3A4 и P-gp, вызывает снижение концентрации активной антипсихотической фракции в плазме крови.	*Влияние других препаратов на фармакокинетику рисперидона*
Антихолинэстеразные препараты	*Антибактериальные препараты*
• Донепезил и галантамин, являющиеся субстратами изоферментов CYP2D6 и CYP3A4, не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику рисперидона и активной антипсихотической фракции.	• Эритромицин, умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-gp, не влияет на фармакокинетику рисперидона и активной антипсихотической фракции. • Рифампицин, мощный индуктор изофермента CYP3A4 и P-gp, вызывает снижение концентрации активной антипсихотической фракции в плазме крови.
Противоэпилептические препараты	*Антихолинэстеразные препараты*
• Карбамазепин, мощный индуктор изофермента CYP3A4 и P-gp, снижает концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона в плазме крови. Подобные эффекты наблюдались при применении фенитоина и фенобарбитала, которые	• Донепезил и галантамин, являющиеся субстратами изоферментов CYP2D6 и CYP3A4, не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику рисперидона и активной антипсихотической фракции.
	Противоэпилептические препараты

также являются индукторами изофермента CYP3A4 и P-gp. • Топирамат умеренно уменьшает биодоступность рисперидона, но не активной антипсихотической фракции. Данное взаимодействие не считается клинически значимым. *Противогрибковые препараты* • Итраконазол, мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-gp, в дозе 200 мг/сутки увеличивает концентрацию активной антипсихотической фракции в плазме примерно на 70 % при применении рисперидона в дозе от 2 до 8 мг/сутки. • Кетоконазол, мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-gp, в дозе 200 мг/сутки увеличивает концентрацию рисперидона в плазме крови и снижает концентрацию 9-гидроксирисперидона в плазме крови. *Нейролептики* • Фенотиазины могут увеличивать концентрацию рисперидона в плазме крови, но не активной антипсихотической фракции. *Противовирусные препараты* • Ингибиторы протеазы: данные официальных исследований отсутствуют. Так как ритонавир является мощным ингибитором изофермента CYP3A4 и слабым ингибитором	• Карбамазепин, мощный индуктор изофермента CYP3A4 и P-gp, снижает концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона в плазме крови. Подобные эффекты наблюдались при применении фенитоина и фенобарбитала, которые также являются индукторами изофермента CYP3A4 и P-gp. • Топирамат умеренно уменьшает биодоступность рисперидона, но не активной антипсихотической фракции. Данное взаимодействие не считается клинически значимым. *Противогрибковые препараты* • Итраконазол, мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-gp, в дозе 200 мг/сутки увеличивает концентрацию активной антипсихотической фракции в плазме примерно на 70 % при применении рисперидона в дозе от 2 до 8 мг/сутки. • Кетоконазол, мощный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-gp, в дозе 200 мг/сутки увеличивает концентрацию рисперидона в плазме крови и снижает концентрацию 9-гидроксирисперидона в плазме крови. *Нейролептики* • Фенотиазины могут увеличивать концентрацию рисперидона в плазме крови, но не активной антипсихотической фракции. *Противовирусные препараты*

изофермента CYP2D6, ритонавир и ингибиторы протеазы, усиленные ритонавиром, могут привести к повышению концентрации активной антипсихотической фракции рисперидона. *Бета-адреноблокаторы* • Некоторые бета-адреноблокаторы могут увеличивать концентрацию рисперидона в плазме крови, но не активной антипсихотической фракции. *Блокаторы кальциевых каналов* • Верапамил, умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-gp, увеличивает концентрацию рисперидона и активной антипсихотической фракции в плазме крови. *Препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта* • Антагонисты H_2-рецепторов: циметидин и ранитидин, являющиеся слабыми ингибиторами изоферментов CYP2D6 и CYP3A4, увеличивают биодоступность рисперидона, но в минимальной степени влияют на концентрацию активной антипсихотической фракции в плазме крови. *Ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические антидепрессанты* • Флуоксетин, мощный ингибитор изофермента CYP2D6, повышает концентрацию рисперидона в плазме	• Ингибиторы протеазы: данные официальных исследований отсутствуют. Так как ритонавир является мощным ингибитором изофермента CYP3A4 и слабым ингибитором изофермента CYP2D6, ритонавир и ингибиторы протеазы, усиленные ритонавиром, могут привести к повышению концентрации активной антипсихотической фракции рисперидона. *Бета-адреноблокаторы* • Некоторые бета-адреноблокаторы могут увеличивать концентрацию рисперидона в плазме крови, но не активной антипсихотической фракции. *Блокаторы кальциевых каналов* • Верапамил, умеренный ингибитор изофермента CYP3A4 и P-gp, увеличивает концентрацию рисперидона и активной антипсихотической фракции в плазме крови. *Препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта* • Антагонисты H_2-рецепторов: циметидин и ранитидин, являющиеся слабыми ингибиторами изоферментов CYP2D6 и CYP3A4, увеличивают биодоступность рисперидона, но в минимальной степени влияют на концентрацию активной антипсихотической фракции в плазме крови. *Ингибиторы обратного захвата серотонина и трициклические*

крови, но в меньшей степени влияет на концентрацию активной антипсихотической фракции. • Пароксетин, мощный ингибитор изофермента CYP2D6, увеличивает концентрацию рисперидона в плазме крови, но в дозах до 20 мг/сутки в меньшей степени влияет на концентрацию активной антипсихотической фракции. Однако более высокие дозы пароксетина могут повышать концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона. • Трициклические антидепрессанты могут увеличивать концентрацию рисперидона в плазме крови, но не влияют на концентрацию активной антипсихотической фракции. Амитриптилин не влияет на фармакокинетику рисперидона или активной антипсихотической фракции. • Сертралин является слабым ингибитором изофермента CYP2D6, а флувоксамин – слабым ингибитором изофермента CYP3A4. В дозах до 100 мг/сутки сертралин и флувоксамин не оказывают клинически значимого влияния на концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона. Однако применение сертралина или флувоксамина в дозах выше 100 мг/сутки может приводить к	*антидепрессанты* • Флуоксетин, мощный ингибитор изофермента CYP2D6, повышает концентрацию рисперидона в плазме крови, но в меньшей степени влияет на концентрацию активной антипсихотической фракции. • Пароксетин, мощный ингибитор изофермента CYP2D6, увеличивает концентрацию рисперидона в плазме крови, но в дозах до 20 мг/сутки в меньшей степени влияет на концентрацию активной антипсихотической фракции. Однако более высокие дозы пароксетина могут повышать концентрацию активной антипсихотической фракции рисперидона. • Трициклические антидепрессанты могут увеличивать концентрацию рисперидона в плазме крови, но не влияют на концентрацию активной антипсихотической фракции. Амитриптилин не влияет на фармакокинетику рисперидона или активной антипсихотической фракции. • Сертралин является слабым ингибитором изофермента CYP2D6, а флувоксамин – слабым ингибитором изофермента CYP3A4. В дозах до 100 мг/сутки сертралин и флувоксамин не оказывают клинически значимого влияния на концентрацию активной антипсихотической фракции

повышению концентрации активной антипсихотической фракции рисперидона.	рисперидона. Однако применение сертралина или флувоксамина в дозах выше 100 мг/сутки может приводить к повышению концентрации активной антипсихотической фракции рисперидона.
Влияние рисперидона на фармакокинетику других препаратов	*Влияние рисперидона на фармакокинетику других препаратов*
Противоэпилептические препараты	*Противоэпилептические препараты*
• Рисперидон не оказывает клинически значимого действия на фармакокинетику вальпроевой кислоты или топирамата.	• Рисперидон не оказывает клинически значимого действия на фармакокинетику вальпроевой кислоты или топирамата.
Нейролептики	*Нейролептики*
• Арипипразол, субстрат изоферментов CYP2D6 и CYP3A4: рисперидон не оказывает влияния на фармакокинетику арипипразола и его активного метаболита, дегидроарипипразола.	• Арипипразол, субстрат изоферментов CYP2D6 и CYP3A4: рисперидон не оказывает влияния на фармакокинетику арипипразола и его активного метаболита, дегидроарипипразола.
Сердечные гликозиды	*Сердечные гликозиды*
• Рисперидон не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику дигоксина. Применение терапевтических доз дигоксина в комбинации с рисперидоном в дозе 0,25 мг 2 раза в день не приводило к изменению экспозиции и не требовало корректировки дозирования.	• Рисперидон не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику дигоксина. Применение терапевтических доз дигоксина в комбинации с рисперидоном в дозе 0,25 мг 2 раза в день не приводило к изменению экспозиции и не требовало корректировки дозирования.
Препараты лития	*Препараты лития*
• Рисперидон не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику препаратов лития.	• Рисперидон не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику препаратов лития.
Одновременное применение с фуросемидом	*Одновременное применение с фуросемидом*
См. информацию о повышенной смертности у пациентов пожилого возраста с деменцией, одновременно принимающих	См. информацию о повышенной смертности у пациентов пожилого возраста

фуросемид, в разделе «Особые указания».	с деменцией, одновременно принимающих фуросемид, в разделе «Особые указания».
Особые указания ***Применение у пациентов пожилого возраста с деменцией*** *Повышение смертности у пациентов пожилого возраста с деменцией* По результатам мета-анализа клинических исследований у пациентов пожилого возраста с деменцией, применявших атипичные антипсихотические препараты, выявлено увеличение смертности по сравнению с группой плацебо. Смертность у пациентов, получавших рисперидон или плацебо, составила 4,0 % и 3,1 %, соответственно. Средний возраст умерших пациентов составил 86 лет (диапазон 67-100 лет). По данным двух обширных наблюдательных исследований у пациентов пожилого возраста с деменцией при лечении типичными антипсихотическими препаратами отмечается небольшое увеличение риска смерти по сравнению с таковым у пациентов, не получающих лечение. В настоящий момент собрано недостаточно данных для точной оценки указанного риска. Неизвестна и причина повышения данного риска. Также не определена степень, в которой повышение смертности может быть применимо к антипсихотическим препаратам, а не к особенностям данной группы пациентов. *Одновременное применение с фуросемидом* При одновременном приеме фуросемида и	**Особые указания** ***Применение у пациентов пожилого возраста с деменцией*** *Повышение смертности у пациентов пожилого возраста с деменцией* По результатам мета-анализа клинических исследований у пациентов пожилого возраста с деменцией, применявших атипичные антипсихотические препараты, выявлено увеличение смертности по сравнению с группой плацебо. Смертность у пациентов, получавших рисперидон или плацебо, составила 4,0 % и 3,1 %, соответственно. Средний возраст умерших пациентов составил 86 лет (диапазон 67-100 лет). По данным двух обширных наблюдательных исследований у пациентов пожилого возраста с деменцией при лечении типичными антипсихотическими препаратами отмечается небольшое увеличение риска смерти по сравнению с таковым у пациентов, не получающих лечение. В настоящий момент собрано недостаточно данных для точной оценки указанного риска. Неизвестна и причина повышения данного риска. Также не определена степень, в которой повышение смертности может быть применимо к антипсихотическим препаратам, а не к особенностям данной группы пациентов. *Одновременное применение с фуросемидом* При одновременном приеме фуросемида и

рисперидона внутрь у пациентов пожилого возраста с деменцией наблюдалась повышенная смертность (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). Увеличение смертности при применении фуросемида одновременно с рисперидоном отмечалось в 2-х из 4-х клинических исследований. Одновременное применение рисперидона с другими диуретиками (в основном с тиазидными диуретиками в малых дозах) не сопровождалось повышением смертности. Не установлено патофизиологических механизмов, объясняющих данное наблюдение. Тем не менее, следует соблюдать особую осторожность при применении препарата в таких случаях. Перед применением необходимо тщательно оценивать соотношение риск/польза. Не обнаружено увеличения смертности у пациентов, одновременно принимающих другие диуретики одновременно с рисперидоном. Независимо от терапии, дегидратация является общим фактором риска смертности и должна тщательно контролироваться у пациентов пожилого возраста с деменцией. При применении рисперидона по сравнению с плацебо у пациентов пожилого возраста с деменцией наблюдалось	рисперидона внутрь у пациентов пожилого возраста с деменцией наблюдалась повышенная смертность (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). Увеличение смертности при применении фуросемида одновременно с рисперидоном отмечалось в 2-х из 4-х клинических исследований. Одновременное применение рисперидона с другими диуретиками (в основном с тиазидными диуретиками в малых дозах) не сопровождалось повышением смертности. Не установлено патофизиологических механизмов, объясняющих данное наблюдение. Тем не менее, следует соблюдать особую осторожность при применении препарата в таких случаях. Перед применением необходимо тщательно оценивать соотношение риск/польза. Не обнаружено увеличения смертности у пациентов, одновременно принимающих другие диуретики одновременно с рисперидоном. Независимо от терапии, дегидратация является общим фактором риска смертности и должна тщательно контролироваться у пациентов пожилого возраста с деменцией. При применении рисперидона по сравнению с плацебо у пациентов пожилого возраста с деменцией наблюдалось

увеличение побочных эффектов со стороны цереброваскулярной системы (острые и преходящие нарушения мозгового кровообращения), в том числе смертельные случаи (средний возраст 85 лет, диапазон 73-97 лет). Поэтому рисперидон следует применять с осторожностью у пациентов с риском развития инсульта.	увеличение побочных эффектов со стороны цереброваскулярной системы (острые и преходящие нарушения мозгового кровообращения), в том числе смертельные случаи (средний возраст 85 лет, диапазон 73-97 лет). Поэтому рисперидон следует применять с осторожностью у пациентов с риском развития инсульта.
Цереброваскулярные нежелательные явления	***Цереброваскулярные нежелательные явления***
В плацебо-контролируемых клинических исследованиях у пациентов с деменцией, принимающих некоторые атипичные антипсихотические препараты, наблюдалось повышение риска цереброваскулярных побочных эффектов примерно в 3 раза. Сводные данные 6-ти плацебо-контролируемых исследований, включавших в основном пациентов пожилого возраста с деменцией (возраст более 65 лет) демонстрируют, что цереброваскулярные побочные эффекты (серьезные и несерьезные) возникали у 3,3 % (33/1009) пациентов, принимавших рисперидон, и у 1,2 % (8/712) пациентов, принимавших плацебо. Соотношение рисков составляло 2,96 (1,34; 7,50) при доверительном интервале 95 %. Механизм повышения риска неизвестен. Нельзя исключить увеличение риска при применении других антипсихотических препаратов или в других популяциях пациентов. Препарат Торендо® Ку-таб® следует применять с осторожностью у пациентов с факторами риска развития	В плацебо-контролируемых клинических исследованиях у пациентов с деменцией, принимающих некоторые атипичные антипсихотические препараты, наблюдалось повышение риска цереброваскулярных побочных эффектов примерно в 3 раза. Сводные данные 6-ти плацебо-контролируемых исследований, включавших в основном пациентов пожилого возраста с деменцией (возраст более 65 лет) демонстрируют, что цереброваскулярные побочные эффекты (серьезные и несерьезные) возникали у 3,3 % (33/1009) пациентов, принимавших рисперидон, и у 1,2 % (8/712) пациентов, принимавших плацебо. Соотношение рисков составляло 2,96 (1,34; 7,50) при доверительном интервале 95 %. Механизм повышения риска неизвестен. Нельзя исключить увеличение риска при применении других антипсихотических препаратов или в других популяциях пациентов. Препарат Торендо® Ку-таб® следует применять с осторожностью у пациентов с факторами риска развития

инсульта. Риск развития цереброваскулярных нежелательных явлений у пациентов с деменцией смешанного или сосудистого типа был значительно выше, чем у пациентов с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера. Следовательно, рисперидон не следует применять у пациентов с деменцией любого типа, кроме деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера. Необходимо оценить соотношение риск/польза перед применением препарата Торендо® Ку-таб® у пациентов пожилого возраста с деменцией, учитывая факторы риска развития инсульта у конкретного пациента. Пациентов и лиц, ухаживающих за ними, следует информировать о немедленном сообщении врачу о возможных проявлениях цереброваскулярных нарушений (таких как внезапная слабость или неподвижность/нечувствительность в области лица, ног, рук, а также затруднения речи и нарушение зрения). Следует немедленно принять необходимые лечебные меры, включая отмену приема рисперидона. Препарат Торендо® Ку-таб® может применяться только для кратковременной терапии непрекращающейся агрессии у пациентов с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера, средней и тяжелой степени, в качестве дополнения к нефармакологическим методам коррекции,	инсульта. Риск развития цереброваскулярных нежелательных явлений у пациентов с деменцией смешанного или сосудистого типа был значительно выше, чем у пациентов с деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера. Следовательно, рисперидон не следует применять у пациентов с деменцией любого типа, кроме деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера. Необходимо оценить соотношение риск/польза перед применением препарата Торендо® Ку-таб® у пациентов пожилого возраста с деменцией, учитывая факторы риска развития инсульта у конкретного пациента. Пациентов и лиц, ухаживающих за ними, следует информировать о немедленном сообщении врачу о возможных проявлениях цереброваскулярных нарушений (таких как внезапная слабость или неподвижность/нечувствительность в области лица, ног, рук, а также затруднение речи и нарушение зрения). Следует немедленно принять необходимые лечебные меры, включая отмену приема рисперидона. Препарат Торендо® Ку-таб® может применяться только для кратковременной терапии 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 пациента и необходимость продолжения терапии рисперидоном.	в случае их неэффективности или ограниченной эффективности, и когда есть риск причинения вреда пациентом самому себе или другим лицам. Необходимо постоянно оценивать состояние пациента и необходимость продолжения терапии рисперидоном.
Ортостатическая гипотензия В связи с α-адреноблокирующим действием рисперидона у некоторых пациентов возможно развитие ортостатической гипотензии, особенно в период начального подбора дозы. Описаны случаи клинически значимой артериальной гипотензии при одновременном применении рисперидона с гипотензивными препаратами в постмаркетинговом периоде. Препарат Торендо® Ку-таб® необходимо применять с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, нарушения проводимости сердечной мышцы, дегидратация, гиповолемия или цереброваскулярные заболевания). Также необходима соответствующая коррекция дозы. Рекомендуется оценить возможность снижения дозы в случае развития артериальной гипотензии.	***Ортостатическая гипотензия*** В связи с α-адреноблокирующим действием рисперидона у некоторых пациентов возможно развитие ортостатической гипотензии, особенно в период начального подбора дозы. Описаны случаи клинически значимой артериальной гипотензии при одновременном применении рисперидона с гипотензивными препаратами в постмаркетинговом периоде. Препарат Торендо® Ку-таб® необходимо применять с осторожностью у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (например, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, нарушения проводимости сердечной мышцы, дегидратация, гиповолемия или цереброваскулярные заболевания). Также необходима соответствующая коррекция дозы. Рекомендуется оценить возможность снижения дозы в случае развития артериальной гипотензии.
Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз Случаи лейкопении, нейтропении и агранулоцитоза были описаны при применении антипсихотических средств, в том числе при применении препарата	***Лейкопения, нейтропения и агранулоцитоз*** Случаи лейкопении, нейтропении и агранулоцитоза были описаны при применении антипсихотических средств, в том числе при применении препарата

рисперидона. Агранулоцитоз отмечался очень редко (< 1/10000 пациентов) в ходе пострегистрационного наблюдения. Пациенты с клинически значимым снижением количества лейкоцитов или лекарственно-индуцированной лейкопенией/нейтропенией в анамнезе должны находиться под наблюдением в первые несколько месяцев после начала терапии, а при появлении первых признаков клинически значимого снижения количества лейкоцитов, при отсутствии других причинных факторов, лечение необходимо прекратить.	рисперидона. Агранулоцитоз отмечался очень редко (< 1/10000 пациентов) в ходе пострегистрационного наблюдения. Пациенты с клинически значимым снижением количества лейкоцитов или лекарственно-индуцированной лейкопенией/нейтропенией в анамнезе должны находиться под наблюдением в первые несколько месяцев после начала терапии, а при появлении первых признаков клинически значимого снижения количества лейкоцитов, при отсутствии других причинных факторов, лечение необходимо прекратить.
Пациенты с клинически значимой нейтропенией должны находиться под тщательным наблюдением на предмет повышения температуры или других симптомов инфекции, и немедленно начинать лечение при возникновении таких симптомов. Пациенты с тяжелой формой нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов < 1 х 10^9/л) должны прекратить прием препарата Торендо® Ку-таб® до восстановления количества лейкоцитов.	Пациенты с клинически значимой нейтропенией должны находиться под тщательным наблюдением на предмет повышения температуры или других симптомов инфекции, и немедленно начинать лечение при возникновении таких симптомов. Пациенты с тяжелой формой нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов < 1 х 10^9/л) должны прекратить прием препарата Торендо® Ку-таб® до восстановления количества лейкоцитов.
Поздняя дискинезия/экстрапирамидные симптомы	***Поздняя дискинезия/экстрапирамидные симптомы***
Терапия антагонистами дофаминовых рецепторов может вызывать позднюю дискинезию, которая характеризуется ритмическими непроизвольными движениями, преимущественно языка и/или мимической мускулатуры. Возникновение экстрапирамидных симптомов является	Терапия антагонистами дофаминовых рецепторов может вызывать позднюю дискинезию, которая характеризуется ритмическими непроизвольными движениями, преимущественно языка и/или мимической мускулатуры. Возникновение экстрапирамидных симптомов является

фактором риска развития поздней дискинезии. При возникновении у пациента объективных или субъективных симптомов, указывающих на позднюю дискинезию, нужно рассмотреть целесообразность отмены всех антипсихотических препаратов, включая препарат Торендо® Ку-таб®.	фактором риска развития поздней дискинезии. При возникновении у пациента объективных или субъективных симптомов, указывающих на позднюю дискинезию, нужно рассмотреть целесообразность отмены всех антипсихотических препаратов, включая препарат Торендо® Ку-таб®.
Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)	**Следует соблюдать осторожность у пациентов, одновременно принимающих психостимуляторы (например, метилфенидат) и рисперидон, в связи с возможностью возникновения экстрапирамидных симптомов. В этих случаях рекомендуется постепенная отмена психостимуляторов.**
При терапии антипсихотическими препаратами возможно развитие ЗНС, характеризующегося гипертермией, ригидностью мышц, нестабильностью функции вегетативной нервной системы, угнетением сознания и повышением активности креатинфосфокиназы в плазме крови, а также миоглобинурией (рабдомиолиз) и острой почечной недостаточностью. При возникновении у пациента объективных или субъективных симптомов ЗНС необходимо немедленно отменить все антипсихотические препараты, включая рисперидон.	***Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)***
Болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви	При терапии антипсихотическими препаратами возможно развитие ЗНС, характеризующегося гипертермией, ригидностью мышц, нестабильностью функции вегетативной нервной системы, угнетением сознания и повышением активности креатинфосфокиназы в плазме крови, а также миоглобинурией (рабдомиолиз) и острой почечной недостаточностью. При возникновении у пациента объективных или субъективных симптомов ЗНС необходимо немедленно отменить все антипсихотические препараты, включая рисперидон.
Применение антипсихотических препаратов, включая препарат Торендо® Ку-таб®, у пациентов с болезнью Паркинсона или деменцией с тельцами Леви должно проводиться с осторожностью, так как у обеих групп пациентов повышен риск развития ЗНС и увеличена чувствительность к антипсихотическим препаратам (включая	***Болезнь Паркинсона и деменция с тельцами Леви***
	Применение антипсихотических

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*** Описаны случаи развития гипергликемии, сахарного диабета и усугубления течения сахарного диабета. В некоторых случаях отмечено предшествующее терапии увеличение массы тела, которое можно расценивать как предрасполагающий фактор. В очень редких случаях наблюдали развитие кетоацидоза и редко – диабетической комы. Как при приеме любых антипсихотических средств пациенты должны находиться под наблюдением врача, следует контролировать симптомы гипергликемии (такие как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость). У пациентов с сахарным диабетом следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови. ***Увеличение массы тела*** Наблюдается значительное увеличение массы тела. Необходимо проводить регулярный контроль массы тела пациентов. ***Гиперпролактинемия*** На основании результатов исследований *in vitro* сделано предположение, что рост опухолевых клеток молочных желез может стимулироваться пролактином. Несмотря на	препаратов, включая препарат Торендо® Ку-таб®, у пациентов с болезнью Паркинсона или деменцией с тельцами Леви должно проводиться с осторожностью, так как у обеих групп пациентов повышен риск развития ЗНС и увеличена чувствительность к антипсихотическим препаратам (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*** Описаны случаи развития гипергликемии, сахарного диабета и усугубления течения сахарного диабета. В некоторых случаях отмечено предшествующее терапии увеличение массы тела, которое можно расценивать как предрасполагающий фактор. В очень редких случаях наблюдали развитие кетоацидоза и редко – диабетической комы. Как при приеме любых антипсихотических средств пациенты должны находиться под наблюдением врача, следует контролировать симптомы гипергликемии (такие как полидипсия, полиурия, полифагия и слабость). У пациентов с сахарным диабетом следует регулярно контролировать концентрацию глюкозы в крови. ***Увеличение массы тела*** Наблюдается значительное увеличение

то, что в клинических и эпидемиологических исследованиях не выявлено четкой связи гиперпролактинемии с приемом антипсихотических препаратов, следует соблюдать осторожность при применении рисперидона у пациентов с отягощенным анамнезом. Препарат Торендо® Ку-таб® следует применять с осторожностью у пациентов с существующей гиперпролактинемией и у пациентов с возможными пролактин-зависимыми опухолями. ***Удлинение интервала QT*** В очень редких случаях отмечено удлинение интервала QT в постмаркетинговом периоде. Как и при применении других антипсихотических средств, следует соблюдать осторожность при применении препарата Торендо® Ку-таб® у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, удлинением интервала QT в семейном анамнезе, брадикардией, нарушениями электролитного баланса (гипокалиемия, гипомагниемия), так как это может повысить риск аритмогенного действия или при одновременном применении с препаратами, удлиняющими интервал QT. ***Судороги*** Препарат Торендо® Ку-таб® следует применять с осторожностью у пациентов с судорогами в анамнезе или при состояниях, сопровождающихся снижением порога судорожной активности.	массы тела. Необходимо проводить регулярный контроль массы тела пациентов. ***Гиперпролактинемия*** На основании результатов исследований *in vitro* сделано предположение, что рост опухолевых клеток молочных желез может стимулироваться пролактином. Несмотря на то, что в клинических и эпидемиологических исследованиях не выявлено четкой связи гиперпролактинемии с приемом антипсихотических препаратов, следует соблюдать осторожность при применении рисперидона у пациентов с отягощенным анамнезом. Препарат Торендо® Ку-таб® следует применять с осторожностью у пациентов с существующей гиперпролактинемией и у пациентов с возможными пролактин-зависимыми опухолями. ***Удлинение интервала QT*** В очень редких случаях отмечено удлинение интервала QT в постмаркетинговом периоде. Как и при применении других антипсихотических средств, следует соблюдать осторожность при применении препарата Торендо® Ку-таб® у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, удлинением интервала QT в семейном анамнезе, брадикардией, нарушениями электролитного баланса (гипокалиемия, гипомагниемия), так как это может повысить риск аритмогенного действия или при одновременном

Приапизм Так как рисперидон обладает α-адреноблокирующим эффектом, при применении возможно развитие приапизма. ***Нарушение регуляции температуры тела*** При применении антипсихотических препаратов описывается такой нежелательный эффект, как нарушение терморегуляции. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Торендо® Ку-таб® у пациентов, которые могут подвергаться действию факторов, вызывающих повышение температуры тела, таких как интенсивная физическая нагрузка, дегидратация, высокая температура окружающей среды, одновременное применение с препаратами, обладающими антихолинергической активностью. ***Противорвотный эффект*** В доклинических исследованиях применения рисперидона наблюдался противорвотный эффект. Данный эффект при возникновении у людей может маскировать признаки и симптомы передозировки некоторых препаратов или таких заболеваний, как кишечная непроходимость, синдром Рейе и опухоль мозга. ***Нарушение функции почек и печени*** У пациентов с нарушением функции почек способность к выведению активной антипсихотической фракции ниже, чем у взрослых пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов с	применении с препаратами, удлиняющими интервал QT. ***Судороги*** Препарат Торендо® Ку-таб® следует применять с осторожностью у пациентов с судорогами в анамнезе или при состояниях, сопровождающихся снижением порога судорожной активности. ***Приапизм*** Так как рисперидон обладает α-адреноблокирующим эффектом, при применении возможно развитие приапизма. ***Нарушение регуляции температуры тела*** При применении антипсихотических препаратов описывается такой нежелательный эффект, как нарушение терморегуляции. Необходимо соблюдать осторожность при применении препарата Торендо® Ку-таб® у пациентов, которые могут подвергаться действию факторов, вызывающих повышение температуры тела, таких как интенсивная физическая нагрузка, дегидратация, высокая температура окружающей среды, одновременное применение с препаратами, обладающими антихолинергической активностью. ***Противорвотный эффект*** В доклинических исследованиях применения рисперидона наблюдался противорвотный эффект. Данный эффект при возникновении у людей может маскировать признаки и симптомы передозировки некоторых препаратов или таких заболеваний, как кишечная

нарушением функции печени повышается концентрация свободной фракции рисперидона в плазме крови.	непроходимость, синдром Рейе и опухоль мозга.
Венозная тромбоэмболия	***Нарушение функции почек и печени***
При применении антипсихотических препаратов описаны случаи венозной тромбоэмболии. Необходимо выявлять все возможные факторы риска развития тромбоэмболических осложнений до начала и во время терапии препаратом Торендо® Ку-таб® и принимать профилактические меры.	У пациентов с нарушением функции почек способность к выведению активной антипсихотической фракции ниже, чем у взрослых пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов с нарушением функции печени повышается концентрация свободной фракции рисперидона в плазме крови.
Интраоперационный синдром «дряблой» радужки (ИСДР)	***Венозная тромбоэмболия***
ИСДР отмечался во время операции по поводу катаракты у пациентов, получавших препараты, обладающие антагонизмом к альфа$_1$-адренорецепторам, включая препарат Торендо® Ку-таб®. ИСДР может повышать риск осложнений со стороны органа зрения во время и после проведения операции. Необходимо заблаговременно проинформировать хирурга-офтальмолога о применении препаратов, обладающих антагонизмом к альфа$_1$-адренорецепторам в настоящее время или в прошлом. Потенциальная польза отмены терапии препаратами, обладающими антагонизмом к альфа$_1$-адренорецепторам до операции по поводу катаракты не установлена. Необходимо оценить соотношение пользы/риска отмены терапии антипсихотическим средством.	При применении антипсихотических препаратов описаны случаи венозной тромбоэмболии. Необходимо выявлять все возможные факторы риска развития тромбоэмболических осложнений до начала и во время терапии препаратом Торендо® Ку-таб® и принимать профилактические меры.
Дети и подростки	***Интраоперационный синдром «дряблой» радужки (ИСДР)***
Перед применением препарата Торендо®	ИСДР отмечался во время операции по поводу катаракты у пациентов, получавших препараты, обладающие антагонизмом к альфа$_1$-адренорецепторам, включая препарат Торендо® Ку-таб®. ИСДР может повышать риск осложнений со стороны органа зрения во время и после проведения операции. Необходимо заблаговременно проинформировать хирурга-офтальмолога о применении препаратов, обладающих антагонизмом к альфа$_1$-адренорецепторам в настоящее время или в прошлом. Потенциальная польза отмены терапии

Ку-таб® у детей или подростков 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 снизить влияние седации на внимание подростков и детей. Применение рисперидона было связано с увеличением средних показателей массы тела и индекса массы тела. Изменения роста в ходе долговременных исследований находились в рамках ожидаемых возрастных норм. Влияние длительного приема рисперидона на половое развитие и рост полностью не изучено. В связи с возможным влиянием продолжительной гиперпролактинемии на рост и половое развитие у детей и подростков, должна проводиться регулярная клиническая оценка гормонального статуса, в том числе измерение роста, массы тела, наблюдение за половым развитием, менструальным циклом и другими возможными пролактин-зависимыми эффектами. Во время терапии рисперидоном должно проводиться регулярное обследование с	препаратами, обладающими антагонизмом к альфа$_1$-адренорецепторам до операции по поводу катаракты не установлена. Необходимо оценить соотношение пользы/риска отмены терапии антипсихотическим средством. ***Дети и подростки*** Перед применением препарата Торендо® Ку-таб® у детей или подростков 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 снизить влияние седации на внимание подростков и детей. Применение рисперидона было связано с увеличением средних показателей массы тела и индекса массы тела. Изменения роста в ходе долговременных исследований находились в рамках ожидаемых возрастных норм. Влияние длительного приема рисперидона на половое развитие и рост полностью не изучено. В связи с возможным влиянием продолжительной гиперпролактинемии на рост и половое развитие у детей и подростков, должна проводиться

целью выявления экстрапирамидных симптомов и других двигательных расстройств. ***Специальная информация о вспомогательных веществах*** В состав препарата Торендо® Ку-таб® входит аспартам, в связи с чем его применение противопоказано пациентам с фенилкетонурией, и сорбитол, в связи с чем его применение противопоказано пациентам с врожденной непереносимостью фруктозы.	регулярная клиническая оценка гормонального статуса, в том числе измерение роста, массы тела, наблюдение за половым развитием, менструальным циклом и другими возможными пролактин-зависимыми эффектами. Во время терапии рисперидоном должно проводиться регулярное обследование с целью выявления экстрапирамидных симптомов и других двигательных расстройств. ***Специальная информация о вспомогательных веществах*** В состав препарата Торендо® Ку-таб® входит аспартам, в связи с чем его применение противопоказано пациентам с фенилкетонурией, и сорбитол, в связи с чем его применение противопоказано пациентам с врожденной непереносимостью фруктозы.

Представитель фирмы

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ, МОСКОВСКАЯ ОБЛАСТЬ, Г. ИСТРА * ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ ГР № 1161177 * ДЛЯ ДОКУМЕНТОВ "КРКА-РУС" 6

Тамкович Т. В.