

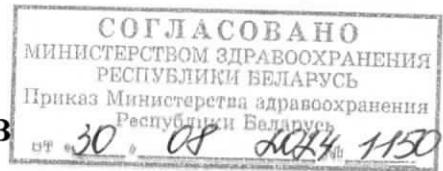
## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

**Аугментин**, 200 мг/28,5 мг / 5 мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

**Аугментин**, 400 мг/57 мг/5 мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

**Международное непатентованное наименование:** амоксициллин с ингибитором бета-лактамаз / amoxicillin and beta-lactamase inhibitor

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**

Действующие вещества (мг / 5 мл):

амоксициллин 200,0 мг или 400,0 мг (в виде амоксициллина тригидрата 229,58 мг или 459,17 мг соответственно), клавулановая кислота 28,5 мг или 57,0 мг (в виде калия клавуланата 33,95 мг или 67,90 мг соответственно).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата:

Каждый миллилитр приготовленной суспензии содержит 2,5 мг аспартама (E951). В состав ароматизатора «Светлая патока» входят мальтодекстрин (глюкоза) и следовые количества бензилового спирта (см. раздел 4.4).

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

Сыпучий порошок белого или почти белого цвета. При разведении образуется суспензия белого или почти белого цвета. При стоянии медленно образуется осадок белого цвета.

**4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ****4.1. Показания к применению**

Аугментин показан для лечения следующих инфекций у взрослых и детей (см. раздел 4.2, 4.4 и 5.1):

- Острый бактериальный синусит (адекватно диагностированный)
- Острый средний отит
- Обострение хронического бронхита (адекватно диагностированное)
- Внебольничная пневмония
- Цистит
- Пиелонефрит

- Инфекции кожи и мягких тканей, в частности, флегмона, укусы животных, тяжелый дентальный абсцесс с распространяющейся флегмоной.
- Инфекции костей и суставов, в частности, остеомиелит.

Следует принимать во внимание официальные руководства по рациональному использованию антибактериальных средств.

#### 4.2. Режим дозирования и способ применения

##### Режим дозирования

Расчет дозы ведется по амоксициллину и клавулановой кислоте, за исключением случаев, когда дозирование ведется по каждому компоненту в отдельности.

При подборе дозы следует учитывать следующие факторы: вероятные патогены и их ожидаемую чувствительность к антибактериальным препаратам (см. раздел 4.4); степень тяжести и локализацию инфекции; возраст, массу тела и состояние почечной функции пациента.

При необходимости следует рассмотреть возможность назначения других лекарственных форм препарата Аугментин (в том числе с более высоким содержанием амоксициллина и/или другим соотношением амоксициллина/клавулановой кислоты).

Для детей с массой тела < 40 кг при соблюдении режима дозирования, указанного ниже, прием Аугментин в данной лекарственной форме обеспечивает получение максимальной суточной дозы 1000-2800 мг амоксициллина/ 143-400 мг клавулановой кислоты. При необходимости более высокой суточной дозы амоксициллина рекомендуется выбирать другую лекарственную форму во избежание приема избыточной суточной дозы клавулановой кислоты (см. разделы 4.4 и 5.1).

Длительность лечения определяется клинической картиной. Некоторые инфекции (например, остеомиелит) требуют более продолжительного лечения. Лечение не следует продолжать дольше 14 дней без пересмотра клинической ситуации (см. раздел 4.4).

Для лечения взрослых и детей  $\geq 40$  кг следует применять другие лекарственные формы Аугментин, предназначенные для взрослых.

##### Дети с массой тела < 40 кг

Для лечения детей Аугментин может применяться в форме таблеток, порошка для приготовления суспензии для приема внутрь во флаконах или пакетиках. Для лечения детей в возрасте до 6 лет включительно предпочтительно использовать Аугментин в виде порошка для приготовления суспензии для приема внутрь во флаконах или в пакетиках.

5323 - 2020

Рекомендуемый режим дозирования у детей для **Аугментина**, порошок для приготовления супспензии для приема внутрь 200 мг/28,5 мг/ 5 мл :

- Низкая доза: 25 мг/3,6 мг/кг/сут до 45 мг/6,4 мг/кг/сутки в 2 приема
- Высокая доза: для лечения ряда инфекций (острый средний отит, синусит, инфекции нижних дыхательных путей) может применяться доза от 45 мг/6,4 мг/кг/сутки до 70 мг/10 мг/кг/сутки в 2 приема.

Масса тела (кг)	25мг/3,6мг/ кг/сутки Доза в миллилитрах для приема через каждые 12 часов.	45 мг/6,4 мг/кг/сутки Доза в миллилитрах для приема через каждые 12 часов.	70 мг/10 мг/кг/сутки Доза в миллилитрах для приема через каждые 12 часов.
4,0	1,4	2,4	HP
5,0	1,6	2,8	HP
6,0	2,0	3,4	HP
7,0	2,2	4,0	HP
8,0	2,6	4,6	HP
9,0	2,8	5,2	HP
10,0	3,2	5,6	HP
11,0	3,4	6,2	HP
12,0	3,8	6,8	10,6
13,0	4,2	7,4	11,4
14,0	4,4	8,0	12,4
15,0	4,8	8,4	13,2
16,0	5,0	9,0	14,0
17,0	5,4	9,6	15,0
18,0	5,6	10,2	15,8
19,0	6,0	10,8	16,6
20,0	6,4	11,4	17,6
21,0	6,6	11,8	18,4

Масса тела (кг)	25 мг/3,6мг/ кг/сутки Доза в миллилитрах для приема через каждые 12 часов.	45 мг/6,4 мг/кг/сутки Доза в миллилитрах для приема через каждые 12 часов.	70 мг/10 мг/кг/сутки Доза в миллилитрах для приема через каждые 12 часов.
22,0	7,0	12,4	19,4
23,0	7,2	13,0	20,2
24,0	7,6	13,6	21,0
25,0	7,8	14,2	22,0
26,0	8,2	14,6	22,8
27,0	8,4	15,2	23,6
28,0	8,8	15,8	24,6
29,0	9,2	16,4	25,4
30,0	9,4	17,0	26,4
31,0	9,8	17,4	27,2
32,0	10,0	18,0	28,0
33,0	10,4	18,6	29,0
34,0	10,6	19,2	29,8
35,0	11,0	19,8	30,6
36,0	11,4	20,4	31,6
37,0	11,6	20,8	32,4
38,0	12,0	21,4	33,4
39,0	12,2	22,0	34,2

Рекомендуемый режим дозирования у детей для **Аугментина**, порошок для приготовления супспензии для приема внутрь 400 мг/57 мг/5 мл:

- Низкая доза: 25 мг/3,6 мг/кг/сут до 45 мг/6,4 мг/кг/сутки в 2 приема
- Высокая доза: для лечения ряда инфекций (острый средний отит, синусит, инфекции нижних дыхательных путей) может применяться доза от 45 мг/6,4 мг/кг/сутки до 70 мг/10 мг/кг/сутки в 2 приема.

Масса тела (кг)	25 мг/3,6мг/ кг/сутки Доза в миллилитрах для приема через каждые 12 часов.	45 мг/6,4мг/ кг/сутки Доза в миллилитрах для приема через каждые 12 часов.	70 мг/10 мг/кг/сутки. Доза в миллилитрах для приема через каждые 12 часов.	Масса тела (кг)	25 мг/3,6 мг /кг/сутки Доза в миллилитрах для приема через каждые 12 часов.	45 мг/6,4 мг /кг/сутки Доза в миллилитрах для приема через каждые 12 часов.	70 мг/10мг /кг/сутки Доза в миллилитрах для приема через каждые 12 часов.
4,0	0,6	1,2	HP	22,0	3,4	6,2	9,6
5,0	0,8	1,4	HP	23,0	3,6	6,6	10,2
6,0	1,0	1,8	HP	24,0	3,8	6,8	10,6
7,0	1,2	2,0	HP	25,0	4,0	7,0	11,0
8,0	1,4	2,4	HP	26,0	4,2	7,4	11,4
9,0	1,4	2,6	HP	27,0	4,2	7,6	11,8
10,0	1,6	2,8	HP	28,0	4,4	8,0	12,4
11,0	1,8	3,2	HP	29,0	4,6	8,2	12,8
12,0	2,0	3,4	5,4	30,0	4,8	8,4	13,2
13,0	2,0	3,8	5,8	31,0	4,8	8,8	13,6
14,0	2,2	4,0	6,2	32,0	5,0	9,0	14,0
15,0	2,4	4,2	6,6	33,0	5,2	9,4	14,4
16,0	2,6	4,6	7,0	34,0	5,4	9,6	15,0
17,0	2,8	4,8	7,4	35,0	5,6	9,8	15,4
18,0	2,8	5,2	8,0	36,0	5,6	10,2	15,8
19,0	3,0	5,4	8,4	37,0	5,8	10,4	16,2
20,0	3,2	5,6	8,8	38,0	6,0	10,8	16,6
21,0	3,4	6,0	9,2	39,0	6,2	11,0	17,2

HP = не рекомендуется.

Клинические данные о применении лекарственных форм препарата Аугментин с соотношением активных компонентов 7:1 в дозах >45 мг/6,4 мг/кг/сутки у детей в возрасте до 2 лет отсутствуют.

Также отсутствуют клинические данные о применении лекарственных форм препарата Аугментин с соотношением активных компонентов 7:1 у детей в возрасте до 2 месяцев. Таким образом, дать рекомендации по дозированию для данной популяции не представляется возможным.

Для выработки практических рекомендаций по дозированию следует рассматривать альтернативные пероральные лекарственные формы препарата Аугментин.

Для лечения детей можно применять Аугментин в форме таблеток, суспензии или педиатрических саше. Для детей в возрасте ≤ 6 лет предпочтительной лекарственной формой препарата Аугментин является суспензия или педиатрические саше.

Дозу (мл), которую должен получать пациент два раза в сутки, можно также рассчитать по следующей формуле:

$$\text{Разовая доза (мл)} = \frac{\text{Рекомендуемая доза амоксициллина* (мг/кг/сутки) } \times \text{масса тела (кг)}}{\text{Восстановленный амоксициллин* в суспензии (мг/мл) } \times 2 \text{ (раздельные дозы)}}$$

\* Для данного расчета необходимо учитывать только компонент амоксициллин.

Например, ребенок с массой тела 14 кг получает суточную дозу 25 мг/3,6 мг/кг при применении Аугментин 200 мг/28,5 мг/5мл:

$$\text{Разовая доза (мл)} = \frac{25 \text{ мг/кг/сутки} \times 14 \text{ кг}}{40 \text{ (мг/мл)} \times 2 \text{ (раздельные дозы)}}$$

$$\text{Разовая доза (мл)} = \frac{350 \text{ (мг)}}{80 \text{ (мг/мл)}}$$

$$\text{Разовая доза (мл)} = 4,4 \text{ мл}$$

Например, ребенок с массой тела 14 кг получает суточную дозу 25 мг/3,6 мг/кг при применении Аугментина 400 мг/57 мг/5 мл:

$$\text{Разовая доза (мл)} = \frac{25 \text{ мг/кг/сутки} \times 14 \text{ кг}}{80 \text{ (мг/мл)} \times 2 \text{ (раздельные дозы)}}$$

$$\text{Разовая доза (мл)} = \frac{350 \text{ (мг)}}{160 \text{ (мг/мл)}}$$

$$\text{Разовая доза (мл)} = 2,2 \text{ мл}$$

#### Пациенты пожилого возраста

Не требуется коррекции дозы. Пациентов пожилого возраста следует лечить препаратами Аугментина для взрослых.

#### Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется коррекции режима дозирования при клиренсе креатинина более 30 мл/мин.

У пациентов с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин не рекомендуется применять лекарственные формы препарата Аугментин с соотношением амоксициллин/claveulanовая

кислота 7:1, в связи с отсутствием рекомендаций по режиму дозирования для данной группы пациентов.

#### Пациенты с нарушением функции печени

Лечение должно проводиться с осторожностью, при регулярном мониторировании функции печени (см. разделы 4.3 и 4.4).

#### Способ применения

Для приема внутрь.

Для минимизации потенциально возможных нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта препарат следует принимать вместе с едой.

Встряхните флакон, чтобы порошок рассыпался, добавьте воды, как указано, переверните и встряхните. Перед применением каждой дозы встряхивайте флакон (см. раздел 6.6).

Инструкции по восстановлению лекарственного препарата перед приемом см. в разделе 6.6.

#### **4.3. Противопоказания**

Гиперчувствительность к действующему веществу или пенициллинам или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Наличие в анамнезе тяжелой реакции гиперчувствительности немедленного типа (например, анафилаксия) на предшествующее введение других бета-лактамных антибиотиков (цефалоспоринов, карбапенемов или монобактамов).

Наличие в анамнезе желтухи или нарушения функции печени, развившихся на фоне применения комбинации амоксициллина/claveulanовой кислоты (см. раздел 4.8).

#### **4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении**

Перед началом лечения амоксициллином/claveulanовой кислотой необходимо собрать подробный анамнез, касающийся предшествующих реакций гиперчувствительности на пенициллины, цефалоспорины или другие бета-лактамные антибиотики (см. разделы 4.3 и 4.8).

Описаны серьезные реакции гиперчувствительности (включая анафилактоидные и тяжелые кожные нежелательные реакции) на пенициллины, в некоторых случаях с летальным исходом. Реакции гиперчувствительности также могут прогрессировать до синдрома Коуниса (аллергического острого коронарного синдрома), серьезной аллергической реакции, которая может привести к инфаркту миокарда (см. раздел 4.8). Риск возникновения таких реакций наиболее высок у пациентов, имеющих в анамнезе реакции гиперчувствительности на пенициллины, и у лиц с атопией (см. раздел 4.3).

О синдроме лекарственного энтероколита сообщалось главным образом у детей,

получавших амоксициллин (см. раздел 4.8). Это аллергическая реакция с ведущим симптомом повторяющейся рвоты, возникающей через 1-4 часа после приема препарата, при отсутствии кожных аллергических реакций или респираторных симптомов. Дополнительные симптомы могут включать боль в животе, диарею, гипотензию или лейкоцитоз с нейтрофилией. Были тяжелые случаи, включая прогрессирование до шока. Если было подтверждено, что инфекция вызвана амоксициллин-чувствительными организмами, следует рассмотреть возможность перехода с терапии амоксициллином/клавулановой кислотой на терапию амоксициллином в соответствии с официальными руководствами.

Аугментин в форме порошка для приготовления суспензии для приема внутрь не подходит к применению в случаях, когда существует высокий риск того, что предполагаемые патогены обладают устойчивостью к бета-лактамам, которая не опосредована бета-лактамазами, ингибируемыми клавулановой кислотой. Данный лекарственный препарат не следует применять для лечения инфекций, вызванных пенициллин-резистентным *S.pneumoniae*.

У пациентов с нарушением функции почек или при приеме высоких доз препарата могут возникать судороги (см. раздел 4.8).

Не рекомендуется назначение амоксициллина/клавулановой кислоты при подозрении на инфекционный мононуклеоз, поскольку у таких пациентов отмечается кореподобная сыпь после приема амоксициллина.

Сочетанное применение аллопуринола и амоксициллина повышает риск возникновения кожных аллергических реакций.

Длительное лечение может приводить к чрезмерному размножению нечувствительных микроорганизмов.

Возникновение пустул на эритематозных участках кожи с лихорадкой в начале лечения может быть симптомом острого генерализованного экзантематозного пустулеза. Возникновение данной нежелательной реакции требует отмены препарата и является противопоказанием к дальнейшему применению амоксициллина.

Комбинация амоксициллина/клавулановой кислоты должна с осторожностью применяться у пациентов с признаками печеночной недостаточности (см. разделы 4.2, 4.3, 4.8).

Нежелательные реакции со стороны печени наблюдались, главным образом, у мужчин и пациентов пожилого возраста и могут быть связаны с длительной терапией. Данные нежелательные реакции очень редко наблюдаются у детей. Признаки и симптомы нарушения функции печени обычно встречаются во время или сразу по окончании терапии, однако в отдельных случаях могут не проявляться в течение нескольких недель после

завершения терапии. Как правило, являются обратимыми. Нежелательные реакции со стороны печени могут быть тяжелыми, в исключительно редких случаях имелись сообщения о летальных исходах. Почти во всех случаях это были лица с серьезной сопутствующей патологией или лица, получающие одновременно потенциально гепатотоксичные препараты. (см. раздел 4.8)

О колите, связанном с приемом антибиотиков, сообщалось при применении практически всех антибактериальных средств. Данная нежелательная реакция может варьировать по степени тяжести от легкой до угрожающей жизни (см. раздел 4.8). Поэтому следует рассмотреть возможность данного диагноза у пациентов, у которых в ходе лечения или после введения любых антибиотиков развивается диарея. При возникновении антибиотик-ассоциированного колита препарат должен быть немедленно отменен. Пациенту необходимо обратиться за консультацией к врачу, который назначит соответствующее лечение. В подобной ситуации противопоказано применение препаратов, угнетающих перистальтику.

Во время длительной терапии препаратом Аугментин рекомендуется периодически оценивать функцию почек, печени и кроветворения.

У пациентов, получавших комбинацию амоксициллина и клавулановой кислоты, в редких случаях наблюдалось удлинение протромбинового времени. При совместном назначении комбинации амоксициллина и клавулановой кислоты с антикоагулянтами необходимо проводить соответствующий мониторинг. Для поддержания желаемого уровня антикоагуляции может потребоваться коррекция дозы антикоагулянта (см. раздел 4.5 и 4.8). У пациентов с нарушениями функции почек дозу препарата Аугментин следует изменять соответственно степени нарушения (см. раздел 4.2).

У пациентов со сниженным диурезом в очень редких случаях сообщалось о развитии кристаллурии (включая острое повреждение почек), преимущественно при парентеральном применении препарата. Во время приема высоких доз амоксициллина рекомендуется принимать достаточное количество жидкости и поддерживать адекватный диурез для уменьшения вероятности образования кристаллов амоксициллина. У пациентов с мочевыми катетерами следует регулярно проверять проходимость катетера (см. разделы 4.8 и 4.9).

В ходе лечения амоксициллином при необходимости проведения тестов на наличие глюкозы в моче следует использовать ферментативные методы определения глюкозооксидазы в связи с возможностью получения ложноположительного результата при использовании неферментативных методов.

Наличие клавулановой кислоты в препарате может вызывать неспецифическое связывание

IgG и альбумина мембранными эритроцитов, что может приводить к ложноположительному результату теста Кумбса.

У пациентов, принимающих комбинацию амоксициллина/claveулановой кислоты, может быть получен ложноположительный результат тестов на наличие *Aspergillus* инфекции при использовании тестов Platelia Aspergillus EIA. Поступали сообщения о перекрестных реакциях теста Platelia Aspergillus EIA и полисахаридов и полифуранозов, не относящихся к роду *Aspergillus*. Поэтому положительные результаты тестов у пациентов, принимающих комбинацию амоксициллина/claveулановой кислоты, должны интерпретироваться с осторожностью и подтверждаться другими диагностическими методами.

#### Вспомогательные вещества

Аугментин в форме порошка для приготовления суспензии для приема внутрь содержит 2,5 мг аспартама (E951) на мл суспензии. Аспартам является источником фенилаланина и может нанести вред здоровью пациентов с фенилкетонурией, редким наследственным заболеванием, при котором происходит накопление фенилаланина вследствие нарушения выведения его из организма. Нет ни доклинических, ни клинических данных для оценки применения аспартама у младенцев в возрасте до 12 недель.

Ароматизатор в составе препарата Аугментин содержит следовые количества бензилового спирта. Бензиловый спирт может вызывать аллергические реакции. Внутривенное введение бензилового спирта ассоциируется с серьезными нежелательными реакциями и смертью у детей раннего возраста («гаспинг-синдром»). Минимальное количество бензилового спирта, при котором может возникнуть токсичность, неизвестно.

Данный лекарственный препарат содержит мальтодекстрин (глюкозу). Препарат не следует назначать пациентам с нарушением всасывания глюкозы-галактозы.

#### **4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия**

Пероральные антикоагулянты: пероральные антикоагулянты и пенициллиновые антибиотики широко используются в клинической практике без сообщений об их взаимодействии. Однако в литературе описываются случаи увеличения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов при совместном применении аценокумарола или варфарина и амоксициллина. При необходимости одновременного применения протромбиновое время или МНО должны тщательно мониторироваться при назначении или отмене амоксициллина. Кроме того, может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов.

#### Метотрексат

Пенициллины могут снижать экскрецию метотрексата, приводя к потенциальному повышению токсичности.

#### Пробенецид

Не рекомендуется применять амоксициллин одновременно с пробенецидом. Пробенецид снижает секрецию амоксициллина в почечных канальцах. Одновременное применение пробенецида и амоксициллина может приводить к устойчивому и длительному повышению в крови концентрации амоксициллина.

Микофенолата мофетил: у пациентов, получавших микофенолата мофетил, после начала применения внутрь комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой наблюдалось снижение концентрации активного метаболита — микофеноловой кислоты до приема очередной дозы препарата приблизительно на 50%. Изменения данной концентрации не могут точно отражать общие изменения экспозиции микофеноловой кислоты. В связи с этим, как правило, не требуется корректировки дозы микофенолата мофетила при отсутствии клинических признаков нарушения функции трансплантата. Однако следует проводить тщательный клинический мониторинг во время приема комбинации препаратов, а также вскоре после окончания лечения антибиотиком.

## **4.6. Фертильность, беременность и лактация**

#### Беременность

Исследования на животных не выявили прямого или опосредованного негативного воздействия препарата на течение беременности, эмбриональное/фетальное развитие, роды или послеродовое развитие. Ограниченные данные по применению амоксициллина/клавулановой кислоты женщинами во время беременности не выявили повышенного риска врожденных аномалий. В одном исследовании у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек было установлено, что профилактическая терапия комбинацией амоксициллин/клавулановая кислота может быть связана с повышением риска некротизирующего энтероколита у новорожденных. Следует избегать приема лекарственного средства во время беременности, за исключением тех случаев, когда врач считает прием необходимым.

#### Лактация

Оба активных вещества препарата проникают в грудное молоко (влияние клавулановой кислоты на детей, вскармливаемых грудным молоком, неизвестно). В связи с этим существует вероятность развития диареи или грибковой инфекции слизистых оболочек у детей, находящихся на грудном вскармливании, поэтому может потребоваться прекращение лактации. Следует принимать во внимание возможность сенсибилизации.



Комбинация амоксициллин/claveulanовая кислота может применяться во время грудного вскармливания только после оценки пользы/риска лечащим врачом.

#### 4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Специальных исследований не проводилось. Однако возможно возникновение нежелательных реакций (например, аллергические реакции, головокружение, судороги), которые могут оказывать влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами (см. раздел 4.8).

#### 4.8. Нежелательные реакции

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются диарея, тошнота и рвота.

Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований и постмаркетингового наблюдения, перечислены по системам организма и в соответствии с частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ( $\geq 1/10$ ), *часто* ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), *нечасто* ( $\geq 1/1\,000$ , но  $< 1/100$ ), *редко* ( $\geq 1/10\,000$ , но  $< 1/1\,000$ ), *очень редко* ( $< 1/10\,000$ ), *частота неизвестна* (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

##### *Инфекции и инвазии*

Часто: кандидоз кожи и слизистых оболочек; частота неизвестна: чрезмерный рост нечувствительных организмов.

##### *Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

Редко: обратимая лейкопения (включая нейтропению), тромбоцитопения; частота неизвестна: обратимый агранулоцитоз, гемолитическая анемия, удлинение времени кровотечения и протромбинового времени (см. раздел 4.4).

##### *Нарушения со стороны иммунной системы (см. разделы 4.3 и 4.4)*

Частота неизвестна: ангионевротический отек, анафилаксия, синдром, сходный с сывороточной болезнью, аллергический васкулит.

##### *Нарушения со стороны нервной системы*

Нечасто: головокружение, головная боль.

Частота неизвестна: обратимая гиперактивность, судороги (см. раздел 4.4), асептический менингит.

##### *Нарушения со стороны сердца*

Очень редко: синдром Коуниса

##### *Желудочно-кишечные нарушения*

Часто: диарея, тошнота, рвота; нечасто: расстройства пищеварения; частота неизвестна: колит, индуцированный приемом антибиотиков (включая псевдомемброзный колит и геморрагический колит), черный «волосатый» язык, изменение окраски поверхностного слоя зубной эмали.

Тошнота чаще наблюдается при приеме внутрь высоких доз. Реакции со стороны желудочно-кишечного тракта могут быть уменьшены при приеме препарата совместно с едой.

Изменение окраски поверхностного слоя зубной эмали очень редко отмечалось у детей. Тщательный уход за полостью рта помогает предотвратить изменение окраски зубной эмали, которая, как правило, устраняется чисткой зубов.

Частота неизвестна: синдром энтероколита, индуцированного лекарственным препаратом, острый панкреатит.

#### *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей*

Нечасто: повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ)

Умеренное повышение активности АСТ и АЛТ наблюдается у пациентов, получающих терапию бета-лактамными антибиотиками, однако клиническая значимость данного явления неизвестна.

Частота неизвестна: гепатит и холестатическая желтуха.

Данные нежелательные реакции отмечались при терапии другими пенициллинами и цефалоспоринами.

#### *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Нечасто: сыпь, зуд, крапивница; редко: мультиформная эритема; частота неизвестна: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллённый эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулёз (см. раздел 4.4), лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром).

Частота неизвестна: IgA зависимый линейный дерматоз

В случае возникновения любых аллергических реакций лечение препаратом Аугментин необходимо прекратить.

#### *Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей*

Частота неизвестна: интерстициальный нефрит, кристаллурия (включая острое повреждение почек) (см. раздел 4.9).

#### **Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации

лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375-17-242-00-29

Факс: + 375-17-242-00-29

Электронная почта: [rcepl@rceth.by](mailto:rcepl@rceth.by)

Сайт: [www.rceth.by](http://www.rceth.by)

#### 4.9. Передозировка

##### Симптомы и признаки

Могут возникать желудочно-кишечные расстройства и нарушения водно-электролитного баланса. Описана амоксициллиновая кристаллурия, в некоторых случаях приводящая к развитию почечной недостаточности (см. раздел 4.4).

При приеме высоких доз препарата или у пациентов с нарушением функции почек могут появляться судороги.

Имеются сообщения об осаждении амоксициллина в мочевых катетерах, преимущественно после внутривенного введения в больших дозах, поэтому следует проводить регулярную проверку проходимости катетера (см. раздел 4.4).

##### Лечение

Может проводиться симптоматическая коррекция нарушений со стороны ЖКТ, с особым вниманием к нормализации водно-электролитного баланса. Амоксициллин и клавулановая кислота могут быть удалены из кровотока путем гемодиализа.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамические свойства

**Фармакотерапевтическая группа:** Антибактериальные препараты системного действия.

Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз.

**Код ATX:** J01CR02.

##### Механизм действия

Амоксициллин — полусинтетический пенициллин (бета-лактамный антибиотик), который

ингибитором один или более ферментов (известные как пенициллинсвязывающие белки) в процессе биосинтеза бактериального пептидогликана, который является объединяющим структурным компонентом клеточной стенки бактерий. Ингибирование синтеза пептидогликана приводит к истончению клеточной стенки, что в последующем приводит к лизису и гибели клетки.

Амоксициллин разрушается под действием бета-лактамаз, вырабатываемых резистентными бактериями, и поэтому спектр активности собственно амоксициллина не включает микроорганизмы, которые продуцируют эти ферменты.

Клавулановая кислота — ингибитор бета-лактамаз, структурно родственный пенициллинам. Клавулановая кислота блокирует действие некоторых ферментов бета-лактамаз, тем самым предотвращая инактивацию амоксициллина. Клавулановая кислота в отдельности не проявляет клинически значимого антибактериального эффекта.

#### Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Основным фактором, определяющим эффективность амоксициллина, является время превышения минимальной подавляющей концентрации (МПК) ( $T > MPK$ ).

#### Механизм формирования резистентности

Существуют два основных механизма формирования резистентности к амоксициллину/клавулановой кислоте:

- Инактивация теми бета-лактамазами, которые не ингибитируются клавулановой кислотой, включая бета-лактамазы классов B, C и D.
- Изменения пенициллинсвязывающих белков, которые приводят к снижению аффинности антибактериального средства к данной мишени действия.

Кроме того, изменения в проницаемости оболочки микроорганизма, а также экспрессия эффлюксных насосов может вызвать или способствовать развитию бактериальной резистентности, особенно у грамотрицательных бактерий.

#### Пограничные значения

Пограничные значения МПК для амоксициллина/клавулановой кислоты являются значениями, установленными Европейским комитетом проверки антимикробной

Микроорганизм	Пограничные значения чувствительности (мкг/мл)	
	Чувствительный	Резистентный
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,001^1$	$> 2^1$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Staphylococcus spp.</i>	Примечание <sup>2a,3a,3b,4</sup>	Примечание <sup>2a,3a,3b,4</sup>
<i>Enterococcus spp.</i> <sup>7</sup>	$\leq 4^{1,5}$	$> 8^{1,5}$
Streptococcus групп А, В, С, G <sup>2b,8</sup> (показания, отличные от менингита)	Примечание <sup>2b</sup>	Примечание <sup>2b</sup>
<i>Streptococcus pneumoniae</i> <sup>8</sup>	$\leq 0,5^{1,6}$	$> 1^{1,6}$
Enterobacterales при неосложненных инфекциях мочевыводящих путей	$\leq 32^1$	$> 32^1$
Грамотрицательные анаэробы	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Грамположительные анаэробы (за исключением <i>Clostridioides difficile</i> )	$\leq 4^1$	$> 8^1$
Не связанные с видами микроорганизмов пограничные значения	$\leq 2^1$	$> 8^1$
Стрептококки группы Viridans <sup>8</sup>	Примечание <sup>2a,9</sup>	Примечание <sup>2a,9</sup>
<i>Pasteurella multocida</i>	$1^1$	$1^1$
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	$0,001^1$	$8^1$

<sup>1</sup> Для проверки чувствительности использовали фиксированную концентрацию клавулановой кислоты 2 мг/л.

<sup>2a</sup> Пограничные значения, приведенные в таблице, основаны на пограничных значениях для бензилпенициллина. Чувствительность определяют из чувствительности к бензилпенициллину.

<sup>2b</sup> Чувствительность стрептококков групп А, В, С и G к пенициллинам определяется на основании чувствительности к бензилпенициллину, за исключением феноксиметилпенициллина и изоксазолилпенициллина для стрептококков группы В.

<sup>3a</sup> Большинство стафилококков продуцируют пенициллиназу, некоторые являются метициллин-резистентными. И тот и другой механизм делает их резистентными к бензилпенициллину, феноксиметилпенициллину, ампициллину, амоксициллину, пиперациллину и тикарциллину. Стафилококки, которые чувствительны к бензилпенициллину и цефокситину, могут быть признаны чувствительными ко всем пенициллинам. Стафилококки, которые резистентны к бензилпенициллину, но чувствительны к цефокситину, являются чувствительными к комбинациям ингибиторов  $\beta$ -лактамазы, изоксазолилпенициллинам (оксациллин, клоксациллин, диклоксациллин и флуклоксациллин) и нафциллину. При приеме лекарственного средства внутрь следует проявлять осторожность для достижения достаточной экспозиции в очаге инфекции. Стафилококки, которые резистентны к цефокситину, резистентны ко всем пенициллинам.

- <sup>3b</sup> Большинство коагулаза-отрицательных стафилококков продуцируют пенициллиназу, некоторые являются метициллин-резистентными. И тот и другой механизм делает их резистентными к бензилпенициллину, феноксиметилпенициллину, ампициллину, амоксициллину, пиперациллину и тикарциллину. Ни одна методика из доступных по состоянию на текущий не позволяет надежно обнаруживать продуцирование пенициллиназы в коагулаза-отрицательных стафилококках, но резистентность к метициллину можно выявлять с помощью цефокситина в соответствии с описанием.
- <sup>4</sup> Чувствительные к ампициллину *S. saprophyticus* являются *mcxA*-отрицательными и чувствительными к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину (с ингибитором бета-лактамазы или без него).
- <sup>5</sup> Чувствительность к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину (с ингибитором бета-лактамазы или без него) можно вывести из чувствительности к ампициллину. Резистентность к ампициллину встречается нечасто у *E. faecalis* (подтверждение с помощью МПК), но часто у *E. faecium*.<sup>6</sup> Скрининговый тест с диском оксациллина 1 мкг или тест на минимальную подавляющую концентрацию [МПК] бензилпенициллина используют для исключения механизмов резистентности к бета-лактаму. Если результат скрининга отрицательный (зона подавления оксациллином  $\geq 20$  мм или МПК бензилпенициллина  $\leq 0,06$  мг/мл), все бета-лактамные препараты с известными клиническими пограничными значениями могут быть признаны чувствительными без дальнейшего испытания.
- <sup>7</sup> Пограничные значения аминопенициллинов для энтерококков установлены для внутривенного применения. Пероральное введение релевантно только для инфекций мочевыводящих путей.
- <sup>8</sup> Добавление ингибитора бета-лактамазы не улучшает клинический результат.
- <sup>9</sup> Бензилпенициллин (МПК или диско-диффузионный метод) можно использовать для скрининга бета-лактамной резистентности у стрептококков группы Viridans. Изоляты, определенные по результатам скрининга как отрицательные, можно признать чувствительными к бета-лактамным средствам, клинические пограничные значения которых известны. Изоляты, определенные по результатам скрининга как положительные, необходимо тестировать на чувствительность к отдельным средствам. Для скрининг-отрицательных изолятов к бензилпенициллину (МПК  $\leq 0,25$  мг/л) чувствительность можно вывести из чувствительности к бензилпенициллину или ампициллину. Для скрининг-положительных изолятов к бензилпенициллину (МПК  $> 0,25$  мг/л) чувствительность можно вывести из чувствительности к ампициллину.

Бактериологическая чувствительность к антибиотикам изменяется в зависимости от региона и с течением времени. Желательно принимать во внимание локальные данные по чувствительности, особенно если речь идет о лечении тяжелых инфекций. Следует проконсультироваться с экспертами, если локальные данные о резистентности ставят под вопрос эффективность лекарственного средства для лечения некоторых типов инфекций.

### Чувствительные микроорганизмы

#### Аэробные грамположительные микроорганизмы:

*Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus aureus*, метициллин-чувствительные\*, коагулазо-негативные стафилококки (метициллин-чувствительные), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*<sup>1</sup>, *Streptococcus pyogenes* и другие бета-гемолитические стрептококки, группа *Streptococcus viridans*

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

*Capnocytophaga spp., Eikenella corrodens, Haemophilus influenzae<sup>2</sup>, Moraxella catarrhalis, Pasteurella multocida*

Анаэробные микроорганизмы:

*Bacteroides fragilis, Fusobacterium nucleatum, Prevotella spp.*

Микроорганизмы, для которых возможно наличие приобретенной резистентностиАэробные грамположительные микроорганизмы:

*Enterococcus faecium\*\**

Аэробные грамотрицательные микроорганизмы:

*Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris*

Природно устойчивые микроорганизмыАэробные грамотрицательные микроорганизмы:

*Acinetobacter sp., Citrobacter freundii, Enterobacter sp., Legionella pneumophila, Morganella morganii, Providencia spp., Pseudomonas sp., Serratia sp., Stenotrophomonas maltophilia*

Другие микроорганизмы

*Chlamydophila pneumoniae, Chlamodiphila psittaci, Coxiella burnetti, Mycoplasma pneumoniae*

\*Все метициллин-резистентные стафилококки резистентны к амоксициллину/клавулановой кислоте.

\*\*Природная умеренная чувствительность в отсутствии приобретенного механизма резистентности.

<sup>1</sup> Streptococcus pneumoniae, резистентные к пенициллину, не следует лечить с помощью данной комбинации амоксициллина/клавулановой кислоты (см. разделы 4.2 и 4.4).

<sup>2</sup> В некоторых странах ЕС сообщалось о штаммах со сниженной чувствительностью с частотой более 10%.

## 5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Амоксициллин и клавулановая кислота полностью растворяются в водных растворах с физиологическим значением pH. Оба компонента быстро и хорошо абсорбируются из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) после приема внутрь. После приема внутрь биодоступность амоксициллина и клавулановой кислоты составляет 70 %. Фармакокинетические параметры обоих компонентов сходны, время достижения их максимальных концентраций в плазме ( $T_{max}$ ) составляет около 1 часа.

Ниже приведены фармакокинетические результаты исследования, в котором таблетки амоксициллин/клавулановая кислота (дозировка 875 мг/125 мг) принимались здоровыми добровольцами 2 раза в сутки натощак.

**Среднее значение фармакокинетических параметров**

(± стандартное отклонение)

Активные субстанции	Доза (мг)	C <sub>max</sub> (мкг/мл)	T <sub>max</sub> * (ч)	AUC (0-24ч) (мкг×ч/мл)	T <sub>1/2</sub> (ч)
<b>Амоксициллин</b>					
Амоксициллин / клавулановая кислота 875 мг/125 мг	875	11,64 ± 2,78	1,50 (1,0-2,5)	53,52 ± 12,31	1,19 ± 0,21
<b>Клавулановая кислота</b>					
Амоксициллин / клавулановая кислота 875 мг/125 мг	125	2,18 ± 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 ± 3,04	0,96 ± 0,12

\*Медиана (диапазон)

C<sub>max</sub> — максимальная концентрация в плазме крови.

T<sub>max</sub> — время достижения максимальной концентрации в плазме крови.

AUC — площадь под кривой «концентрация — время».

T<sub>1/2</sub> — период полувыведения.

Концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты в сыворотке при применении комбинированного препарата схожи с теми, которые достигаются при приеме внутрь эквивалентных доз амоксициллина или клавулановой кислоты отдельно.

#### Распределение

С белками плазмы крови связывается 25 % общего количества клавулановой кислоты и 18 % амоксициллина. Объем распределения составляет около 0,3-0,4 л/кг амоксициллина и около 0,2 л/кг клавулановой кислоты.

После внутривенного введения как амоксициллин, так и клавулановая кислота обнаруживаются в желчном пузыре, тканях брюшной полости, коже, жировой и мышечной тканях, синовиальной и перитонеальной жидкостях, желчи и гнойном отделяемом. Амоксициллин не проникает в спинномозговую жидкость существенным образом.

В исследованиях на животных не было обнаружено кумуляции компонентов препарата в каких-либо тканях. Амоксициллин, как и большинство пенициллинов, проникает в грудное молоко. В грудном молоке также обнаруживаются следовые количества клавулановой

кислоты.

Как амоксициллин, так и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер.

#### Биотрансформация

Амоксициллин частично выводится с мочой в виде неактивного метаболита пеницилловой кислоты в количестве, эквивалентном 10-25 % начальной дозы. Клавулановая кислота подвергается интенсивному метаболизму и выводится почками и кишечником, а также в виде диоксида углерода с выдыхаемым воздухом.

#### Элиминация

Амоксициллин выводится в основном почками, тогда как клавулановая кислота – как почечным, так и непочечным механизмами.

Средний период полувыведения для комбинации амоксициллина/клавулановой кислоты составляет около 1 часа, средний общий клиренс – около 25 л/ч у здоровых добровольцев. Примерно 60-70 % амоксициллина и примерно 40-65 % клавулановой кислоты выводится почками в неизмененном виде в течение 6 часов после приема одной таблетки препарата Аугментин дозировкой 250 мг+125 мг или 500 мг+125 мг. Различные исследования указывают на то, что 50-85 % амоксициллина и 27-60 % клавулановой кислоты выводится почками в течение 24 часов. В отношении клавулановой кислоты, максимальное количество активного вещества выводится в течение первых двух часов после введения.

Одновременный прием пробенецида замедляет выведение амоксициллина, но не замедляет выведение клавулановой кислоты (см. раздел 4.5).

#### Возраст

Время полувыведения амоксициллина схоже у детей в возрасте с трех месяцев до двух лет, а также у детей старшего возраста и взрослых. Для очень маленьких детей (включая недоношенных) на первой неделе жизни препарат не должен применяться чаще двух раз в сутки в связи с незрелостью почечного пути элиминации. Поскольку у пожилых пациентов существует повышенная вероятность снижения почечной функции, следует соблюдать осторожность при выборе дозы. Кроме того, может потребоваться мониторинг почечной функции.

#### Пол

Прием внутрь комбинации амоксициллина/клавулановой кислоты здоровыми мужчинами и женщинами показал отсутствие значимого влияния пола на фармакокинетику амоксициллина или клавулановой кислоты.

#### Почечная недостаточность

Общий клиренс амоксициллина/клавулановой кислоты в сыворотке снижается пропорционально снижению почечной функции. Снижение клиренса препарата является

5323 - 2020

более явным для амоксициллина, чем для клавулановой кислоты, так как большая часть амоксициллина выводится почками. Режим дозирования препарата у пациентов с почечной недостаточностью должен предотвращать кумуляцию амоксициллина, но при этом поддерживать адекватный уровень клавулановой кислоты.

#### Печеночная недостаточность

Препарат следует с осторожностью применять у пациентов с печеночной недостаточностью при постоянном мониторинге функции печени.

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

Доклинические данные, основанные на исследованиях фармакологической безопасности, генотоксичности и воздействия на репродуктивную функцию, указывают на отсутствие особой опасности для человека.

Исследования токсичности при повторном введении, проведенные на собаках с применением комбинации амоксициллин/клавулановая кислота, продемонстрировали такие нежелательные реакции как раздражение желудка и рвота, а также изменение цвета языка. Исследования канцерогенности препарата комбинации амоксициллин/клавулановая кислота не проводились.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### **6.1. Перечень вспомогательных веществ**

ксантановая камедь

аспартам (E951)

кислота янтарная

кремния диоксид коллоидный безводный

гидроксипропилметилцеллюлоза (безводная)

сухой апельсиновый ароматизатор 1 и 2

сухой малиновый ароматизатор

сухой ароматизатор «Светлая патока» (содержит мальтодекстрин и бензиловый спирт)

кремния диоксид (безводный)

### **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

### **6.3. Срок годности (срок хранения)**

2 года

Срок годности приготовленной супензии: 7 дней.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.



#### **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Невскрытый флакон: хранить при температуре не выше 30 °C.

Приготовленная супензия: хранить в холодильнике при температуре 2-8 °C.

#### **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 7,7 г (для дозировки 200 мг/28,5 мг в 5 мл) или 12,6 г (для дозировки 400 мг/57 мг в 5 мл) препарата во флакон из прозрачного стекла. Флакон закрыт навинчивающейся алюминиевой крышкой с полимерной прокладкой с контролем первого вскрытия или закрыт крышкой с внутренней и внешней оболочкой из полипропилена или полиэтилена высокой плотности и индукционной герметизирующей прокладкой с устройством против вскрытия флакона детьми и термозапечатываемой мембраной. По одному флакону вместе с листком-вкладышем и дозирующей ложкой (градуировка 2,5 мл и 5,0 мл размещена на черпаке (2,5 мл) и ручке (5 мл)) либо дозирующим колпачком (с градуировкой 2,5 мл, 5 мл, 7,5 мл и 10 мл) или шприцем объемом 6 мл и шагом градуировки 0,2 мл в картонную коробку.

#### **6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом**

##### Приготовление супензии

Супензия приготавливается непосредственно перед первым применением.

Перед первым применением необходимо убедиться, что крышка не была вскрыта. Необходимо встряхнуть флакон с порошком. Добавить во флакон с порошком воды комнатной температуры, чтобы уровень воды был чуть ниже, чем метка на этикетке флакона. Перевернуть флакон и хорошо встряхнуть, затем долить воды точно до метки. Перевернуть и еще раз хорошо встряхнуть.

Флакон следует хорошо встряхивать перед каждым использованием. Для дозирования препарата следует использовать или дозирующий колпачок, или дозирующую ложку, или шприц, которые нужно хорошо сполоскать водой после каждого употребления. После разведения супензию следует хранить в холодильнике не более 7 дней, но не замораживать.

Неиспользованное лекарственное средство и остатки упаковочных материалов подлежат

**6.7 Условия отпуска**

По рецепту.

**7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд., Великобритания

980 Грейт Вест Роуд Брентфорд Миддлсекс TW8 9GS, Великобритания

Тел. +44 20 8047 5000

Факс +44 20 8047 5000

**7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ.**

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд., Великобритания / GlaxoSmithKline Export Ltd, UK

980 Грейт Вест Роуд Брентфорд Миддлсекс TW8 9GS, Великобритания / 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS, United Kingdom

Тел. +44 20 8047 5000

Факс +44 20 8047 5000

Жалобы на качество лекарственного препарата необходимо направлять на адрес электронной почты: qdnp.complaints@gsk.com.

Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: by.safety@gsk.com.

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

7389/05/10/11/15/16/18/20/20

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 01.07.2005

Дата подтверждения регистрации: 29.09.2020

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

01.2024