

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АУГМЕКЛАВ, (200 мг+28,5 мг)/5 мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

АУГМЕКЛАВ, (400 мг+57 мг)/5 мл, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

5 мл суспензии содержат в качестве действующих веществ:

- 200,0 мг амоксициллина (в виде амоксициллина тригидрата) и 28,5 мг клавулановой кислоты (в виде калия клавуланата, разбавленного кремния диоксидом коллоидным (1:1)) или
- 400,0 мг амоксициллина (в виде амоксициллина тригидрата) и 57,0 мг клавулановой кислоты (в виде калия клавуланата, разбавленного кремния диоксидом коллоидным (1:1)).

Вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного препарата: аспартам (E951).

Полный перечень вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного препарата, представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Порошок для приготовления суспензии для приема внутрь.

Порошок белого или почти белого цвета с характерным запахом. При разведении образуется суспензия почти белого цвета с характерным запахом с возможными включениями белого или почти белого цвета. При стоянии суспензии медленно образуется осадок почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

АУГМЕКЛАВ может быть использован у детей и взрослых для лечения следующих инфекций (см. разделы 4.2, 4.4 и 5.1):

- острый бактериальный синусит (достоверно диагностированный);
- острый средний отит;
- обострение хронического бронхита (достоверно диагностированное);
- внебольничная пневмония;
- цистит;
- пиелонефрит;
- инфекции кожи и мягких тканей, в частности инфицированное воспаление кожи и подкожных тканей, инфицированные раны от укусов животных, тяжелый околозубной абсцесс с распространяющимся воспалением прилегающих тканей;
- инфекции костей и суставов, в частности остеомиелит.

Лекарственный препарат АУГМЕКЛАВ в форме суспензии в дозировках (400 мг+57 мг)/5 мл и (200 мг+28,5 мг)/5 мл предназначен, прежде всего, для детей с массой тела менее 40 кг.

Следует учитывать информацию, представленную в официальных руководствах по надлежащему использованию антибактериальных лекарственных препаратов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

При выборе дозы амоксициллина и клавулановой кислоты для лечения определенной инфекции следует принимать во внимание:

- вид предполагаемого возбудителя и характерный для данного возбудителя профиль чувствительности/устойчивости к антибактериальным препаратам (см. раздел 4.4);
- тяжесть и локализацию инфекции;
- возраст, массу тела, состояние функции почек пациента.

Доза лекарственного препарата АУГМЕКЛАВ рассчитывается по амоксициллину и клавулановой кислоте, за исключением тех случаев, когда требуется расчет дозы по одному из компонентов.

Может понадобиться применение других препаратов, которые содержат более высокие дозы амоксициллина и/или которые содержат амоксициллин и клавулановую кислоту в другом соотношении. Решение о назначении таких препаратов принимает врач.

Максимальная суточная доза лекарственного препарата АУГМЕКЛАВ при применении у детей с массой тела <40 кг составляет 1000-2800 мг амоксициллина + 143-400 мг клавулановой кислоты при соблюдении рекомендаций, указанных ниже. Если требуется применение более высокой суточной дозы амоксициллина, следует подобрать другой лекарственный препарат с целью избежать применения необоснованно высокой суточной дозы клавулановой кислоты.

Дети с массой тела <40 кг:

- суточная доза: от (25 мг амоксициллина + 3,6 мг клавулановой кислоты) до (45 мг амоксициллина + 6,4 мг клавулановой кислоты) на 1 кг массы тела; суточную дозу следует разделить на 2 приема;
- в случае некоторых инфекционных заболеваний (например, средний отит, синусит, инфекции нижних дыхательных путей) суточная доза может быть увеличена до 70 мг амоксициллина + 10 мг клавулановой кислоты на 1 кг массы тела; суточную дозу следует разделить на 2 приема.

Комбинация амоксициллин + клавулановая кислота доступна в различных лекарственных формах (таблетки, суспензии). При необходимости применения комбинации амоксициллин + клавулановая кислота у детей в возрасте 6 лет и младше предпочтительно использовать лекарственный препарат АУГМЕКЛАВ в форме суспензии.

Применение суспензии АУГМЕКЛАВ с соотношением активных компонентов 7:1 (дозировки (400 мг+57 мг)/5 мл и (200 мг+28,5 мг)/5 мл) не может быть рекомендовано детям младше 2 месяцев, так как отсутствует доступная информация о применении у таких пациентов и, как следствие, не представляется возможным дать рекомендации по режиму дозирования.

Применение суспензии АУГМЕКЛАВ с соотношением активных компонентов 7:1 (дозировки (400 мг+5 мг)/5 мл и (200 мг+28,5 мг)/5 мл) в суточных дозах более 45 мг + 6,4 мг на 1 кг массы тела не может быть рекомендовано детям младше 2 лет, так как отсутствует доступная информация о применении в таких дозах у пациентов данной возрастной категории.

Дети с массой тела ≥ 40 кг и взрослые

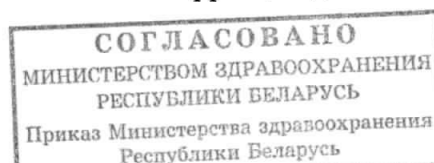
Следует использовать лекарственные формы, предназначенные для взрослых.

Пациенты пожилого возраста

Следует использовать лекарственные формы, предназначенные для взрослых.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с клиренсом креатинина более 30 мл/мин коррекция дозы не требуется.



При клиренсе креатинина менее 30 мл/мин не рекомендуется применять суспензию АУГМЕКЛАВ в дозировках (400 мг+57 мг)/5 мл и (200 мг+28,5 мг)/5 мл: в данном лекарственном препарате соотношение активных компонентов 7:1, а доступная информация о коррекции режима дозирования у данной группы пациентов при таком соотношении отсутствует.

Пациенты с нарушением функции печени

При нарушении функции печени дозу лекарственного препарата следует подбирать с осторожностью и регулярно проводить исследования функции печени (см. разделы 4.3, 4.4).

Длительность применения

При определении длительности курса лечения следует в индивидуальном порядке учитывать эффективность и переносимость лекарственного препарата. При некоторых инфекциях (например, остеомиелит) требуется длительный курс лечения.

Терапия не должна продолжаться более 14 дней без оценки результата применения лекарственного препарата (см. раздел 4.4).

Способ применения

Для приема внутрь. Предпочтительно принимать АУГМЕКЛАВ в начале приема пищи, чтобы минимизировать риск развития или снизить выраженность развивающихся нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта, а также оптимизировать всасывание амоксициллина и клавулановой кислоты.

Лечение может быть начато с использованием комбинации амоксициллин + клавулановая кислота в форме для парентерального (внутривенного) введения в рекомендованных для данного пути введения дозах и продолжено с использованием лекарственного препарата АУГМЕКЛАВ в форме суспензии для приема внутрь.

Перед использованием следует проверить целостность кольца первого вскрытия; если она нарушена, данный флакон нельзя использовать – его нужно вернуть в аптеку.

Суспензию необходимо приготовить непосредственно перед первым применением.

Перед каждым последующим применением флакон с суспензией обязательно нужно взболтать и дождаться оседания пены в течение 5 минут.

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к любому из активных компонентов или к любому из вспомогательных компонентов лекарственного препарата (см. раздел 6.1).
- Гиперчувствительность к любому антибиотику из пенициллинового ряда.
- Наличие в анамнезе тяжелых аллергических реакций немедленного типа (например, анафилактический шок), развившихся в ответ на применение любого другого из бета-лактамных антибиотиков (например, цефалоспоринов, карбапенемов или монобактамов).
- Наличие в анамнезе желтухи или нарушений функции печени, возникших на фоне применения лекарственного препарата, содержащего амоксициллин и клавулановую кислоту.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Реакции гиперчувствительности

До начала применения комбинации амоксициллин + клавулановая кислота обязательно необходимо выяснить, имелись ли ранее у пациента реакции гиперчувствительности в ответ на применение какого-либо антибиотика из группы пенициллинов, цефалоспоринов или другого бета-лактама (см. раздел 4.3), а также любые другие аллергические реакции (см. раздел 4.8).

Имеются сообщения о развитии серьезных реакций гиперчувствительности, иногда с летальным исходом (включая анафилактикоидные и тяжелые кожные реакции), у пациентов, получавших терапию пенициллинами. Эти реакции более вероятны у людей с повышенной чувствительностью к пенициллинам в анамнезе или при атопии. Если развивается аллергическая реакция, необходимо немедленно прекратить применение комбинации амоксициллин + клавулановая кислота и назначить надлежащее альтернативное лечение.

Реакции со стороны кожи

Генерализованная эритема с лихорадкой и пустулами, возникшая в начале лечения, может быть симптомом острого генерализованного экзантематозного пустулеза. Если такая реакция возникла, следует немедленно прекратить прием лекарственного препарата; в дальнейшем назначение лекарственных препаратов, содержащих амоксициллин, в любом случае противопоказано.

Следует избегать назначения комбинации амоксициллин + клавулановая кислота, если подозревается инфекционный мононуклеоз. Прием амоксициллина на фоне инфекционного мононуклеоза может привести к появлению кореподобной сыпи.

Имеются сообщения о развитии серьезных реакций гиперчувствительности, иногда с летальным исходом (включая тяжелые кожные нежелательные реакции), у пациентов, получавших терапию пенициллинами. Если развивается аллергическая реакция со стороны кожи и подкожных тканей, необходимо немедленно прекратить применение комбинации амоксициллин + клавулановая кислота и назначить надлежащее альтернативное лечение.

Судороги

Судороги могут возникнуть у пациентов:

- с нарушением функции почек;
- принимающих амоксициллин в высоких дозах;
- с наличием предрасполагающих факторов (например, наличие в анамнезе судорог, леченной эпилепсии или менингеальных нарушений) (см. раздел 4.8).

Чувствительность микроорганизмов к амоксициллину

Если доказано, что инфекция вызвана микроорганизмом, чувствительным к амоксициллину, следует рассмотреть вопрос о целесообразности назначения амоксициллина вместо комбинации амоксициллин + клавулановая кислота, учитывая рекомендации официального руководства.

АУГМЕКЛАВ не следует использовать, если имеется высокий риск того, что предполагаемый микроорганизм устойчив к бета-лактамам и эта устойчивость опосредована не бета-лактамазами, ингибируемыми клавулановой кислотой, а иными механизмами.

Данный лекарственный препарат не следует использовать для лечения инфекций, вызванных пенициллин-резистентными штаммами *S. pneumoniae*.

Чрезмерное размножение нечувствительных микроорганизмов

Длительный прием амоксициллина иногда может приводить к чрезмерному размножению нечувствительных микроорганизмов.

Антибиотик-ассоциированный колит

При приеме практически всех антибактериальных лекарственных препаратов зарегистрированы случаи антибиотик-ассоциированного колита. Его тяжесть может варьировать от легкой до угрожающей жизни (см. раздел 4.8). Если во время или после лечения любым антибиотиком у пациента возникла диарея, всегда нужно предполагать данный диагноз. В случае подозрения на антибиотик-ассоциированный колит или подтверждения данного диагноза необходимо незамедлительно прекратить прием комбинации амоксициллин + клавулановая кислота и начать соответствующее лечение. В этой ситуации противопоказаны антиперистальтические лекарственные препараты.

Нарушение функции печени

Комбинацию амоксициллин + клавулановая кислота следует применять с осторожностью у пациентов с признаками нарушения функции печени (см. разделы 4.2, 4.3, 4.8).

Нежелательные реакции со стороны печени отмечались преимущественно у мужчин и пожилых пациентов. Риск развития таких реакций, вероятно, более высок при длительном применении лекарственного препарата. Данные реакции очень редко отмечались у детей. У всех категорий пациентов признаки и симптомы нарушения функции печени обычно развиваются в процессе или вскоре после завершения лечения, однако в некоторых случаях они становятся очевидными только через несколько недель после завершения лечения. Данные реакции обычно обратимы. Нежелательные реакции со стороны печени могут быть тяжелыми, очень редко при развитии таких реакций отмечались летальные исходы. В большинстве случаев тяжелые реакции развивались у пациентов, имевших тяжелое сопутствующее заболевание или принимавших одновременно средства, которые способны оказывать нежелательное воздействие на функцию печени (см. раздел 4.8).

Нарушение функции почек

При нарушении функции почек дозу лекарственного препарата следует корректировать в зависимости от степени нарушения данной функции (см. разделы 4.2, 5.2).

Кристаллурия

У пациентов с уменьшенным диурезом в очень редких случаях наблюдалась кристаллурия, преимущественно при введении антибиотика парентерально. При применении амоксициллина в высоких дозах рекомендуется обеспечивать введение адекватного количества жидкости и поддерживать мочевыделение на достаточном уровне с целью уменьшения вероятности возникновения кристаллурии, связанной с приемом амоксициллина. У пациентов с мочевыми катетерами необходимо регулярно проверять проходимость мочевыводящих путей (см. разделы 4.8, 4.9).

Длительное лечение

При длительном применении комбинации амоксициллин + клавулановая кислота рекомендуется регулярно контролировать функции различных органов, включая функции почек, печени, функцию кроветворения. При приеме амоксициллина отмечались случаи повышения активности печеночных ферментов и изменения клеточного состава крови (4.8).

Антикоагулянты

В редких случаях сообщалось об удлинении протромбинового времени у пациентов, принимавших комбинацию амоксициллин + клавулановая кислота. Необходимо проводить надлежащий мониторинг, если пациент совместно с антикоагулянтами принимает АУГМЕКЛАВ. Может потребоваться коррекция дозы перорального антикоагулянта с целью поддержания уровня антикоагуляции на желаемом уровне (см. разделы 4.5, 4.8).

Влияние на лабораторные исследования

Повышенные концентрации амоксициллина в сыворотке крови и моче могут оказать влияние на результаты определенных лабораторных тестов.

В процессе лечения суспензией АУГМЕКЛАВ при необходимости определения уровня глюкозы в моче рекомендуется использовать ферментные глюкозооксидазные методы, так как при использовании неферментных методов могут отмечаться ложноположительные результаты из-за высоких концентраций амоксициллина в моче.

В присутствии амоксициллина возможно искажение результатов определения концентрации эстриола у беременных женщин.

Присутствие клавулановой кислоты в лекарственном препарате может вызвать неспецифическое связывание IgG и альбумина мембранами эритроцитов, что может привести к ложноположительному результату теста Кумбса.

Имеются сообщения о положительных результатах при проведении иммуноферментного анализа (ИФА), направленного на выявление антигена *Aspergillus*, у пациентов, принимавших комбинацию амоксициллин + клавулановая кислота, у которых в

последующем не обнаруживалось аспергиллеза. Также сообщалось о перекрестных реакциях между неаспергиллезными полисахаридами и полифуранозами при использовании тест-систем ИФА, разработанных для диагностики аспергиллеза. Таким образом, положительные результаты тестирования у пациентов, получавших комбинацию амоксициллин + клавулановая кислота, следует интерпретировать с осторожностью и подтверждать другими диагностическими методами.

Вспомогательные вещества

АУГМЕКЛАВ содержит аспартам, который является источником фенилаланина. У пациентов с фенилкетонурией следует с осторожностью применять данный лекарственный препарат.

– Дозировка (200 мг+28,5 мг)/5 мл: в 1 мл суспензии содержится 1,25 мг аспартама.

– Дозировка (400 мг+57 мг)/5 мл: в 1 мл суспензии содержится 2,5 мг аспартама.

Отсутствуют доступные данные доклинических и клинических исследований, которые позволили бы оценить влияние аспартама при применении препаратов, его содержащих, на детей в возрасте младше 12 недель.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Пробенецид

Не рекомендуется сопутствующий прием пробенецида. Пробенецид снижает канальцевую секрецию амоксициллина в почках. Одновременный прием пробенецида может привести к увеличению концентрации амоксициллина в плазме крови и удлинению его периода полувыведения из плазмы крови, но в то же время не оказывает такого влияния на аналогичные параметры клавулановой кислоты.

Аллопуринол

Совместное применение амоксициллина и аллопуринола может повысить вероятность возникновения аллергических кожных реакций.

Тетрациклины

Тетрациклины и другие бактериостатические средства могут оказать влияние на бактерицидные эффекты амоксициллина.

Пероральные антикоагулянты

Пероральные антикоагулянты и антибиотики из группы пенициллинов широко используются в клинической практике, при этом признаков взаимодействия между лекарственными препаратами не отмечается. Однако в литературе описаны случаи увеличения международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, проходивших курсовое лечение амоксициллином на фоне приема аценокумарола или варфарина. Если сочетанное применение пероральных антикоагулянтов и суспензии АУГМЕКЛАВ считается необходимым, следует производить тщательный контроль за величиной протромбинового времени или МНО в начале терапии лекарственным препаратом, при изменении его дозы и после прекращения терапии. Может потребоваться коррекция дозы пероральных антикоагулянтов (см. разделы 4.4 и 4.8).

Метотрексат

Пенициллины могут уменьшить экскрецию метотрексата, что повысит вероятность проявления токсических свойств последнего.

Микофенолата мофетил

У пациентов, принимавших микофенолата мофетил, наблюдалось снижение преддозовой (наблюдавшейся до приема очередной дозы) концентрации активного метаболита (микофеноловой кислоты) приблизительно на 50% после начала применения комбинации амоксициллин + клавулановая кислота в формах для приема внутрь. Изменение преддозовой концентрации, вероятно, не отражает точно общие изменения экспозиции микофеноловой кислоты. Поэтому при отсутствии клинических признаков нарушения функции трансплантата коррекция дозы микофенолата мофетила обычно не требуется.

Тем не менее, в процессе совместного применения и в ближайший период после завершения применения комбинации амоксициллин + клавулановая кислота необходимо тщательное клиническое наблюдение.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

И амоксициллин, и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер. Исследования на животных не выявили прямого или опосредованного негативного воздействия на течение беременности, развитие эмбриона/плода, роды или постнатальное развитие. Ограниченные данные о применении комбинации амоксициллин + клавулановая кислота женщинами в процессе беременности не указывают на повышение риска возникновения врожденных пороков. В одном исследовании у женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек было установлено, что профилактическое применение комбинации амоксициллин + клавулановая кислота может быть связано с повышением риска некротизирующего энтероколита у новорожденных.

Следует избегать применения лекарственного препарата во время беременности, за исключением случаев, когда врач считает применение абсолютно необходимым.

Лактация

Оба активных вещества проникают в грудное молоко. Неизвестно, как влияет клавулановая кислота на ребенка, находящегося на грудном вскармливании. Вследствие возможного влияния амоксициллина существует вероятность возникновения диареи и грибковой инфекции слизистых оболочек у детей, находящихся на грудном вскармливании. Также следует учитывать риск сенсибилизации. АУГМЕКЛАВ допускается использовать в процессе грудного вскармливания только после тщательной оценки соотношения польза/риск врачом. При развитии нежелательных реакций у ребенка, находящегося на грудном вскармливании в период применения матерью комбинации амоксициллин + клавулановая кислота, может потребоваться приостановка грудного вскармливания.

Фертильность

Нет данных о влиянии амоксициллина на фертильность у человека. Репродуктивные исследования на животных не выявили влияния на фертильность.

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

Специальные исследования влияния на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. Однако следует учитывать, что возможно развитие нежелательных реакций, которые могут влиять на указанную способность (например, аллергические реакции, головокружение, судороги; см. также раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Наиболее часто сообщалось о развитии таких нежелательных реакций, как диарея, тошнота, рвота.

Указанные нежелательные реакции выявлены при проведении клинических исследований и в процессе постмаркетингового мониторинга.

Нежелательные реакции распределены по системно-органным классам и по частоте встречаемости.

Частота возникновения нежелательных реакций оценивается по следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (частота не может быть определена на основе имеющихся данных).

1	<i>Инфекции и инвазии</i>	СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
---	----------------------------------	--

	Часто	Кандидоз кожи и слизистых оболочек
	Частота неизвестна	Чрезмерное размножение нечувствительных микроорганизмов
2	<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
	Редко	Обратимая лейкопения (включая нейтропению), тромбоцитопения
	Частота неизвестна	Обратимый агранулоцитоз, гемолитическая анемия, удлинение времени кровотечения и протромбинового времени (см. раздел 4.4)
3	<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i> (см. разделы 4.3, 4.4)	
	Частота неизвестна	Ангионевротический отек, анафилаксия, синдром, сходный с сывороточной болезнью, аллергический васкулит
4	<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
	Нечасто	Головокружение, головная боль
	Частота неизвестна	Обратимая гиперактивность, судороги (см. раздел 4.4), асептический менингит
5	<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
	Часто	Диарея, тошнота ¹ , рвота
	Нечасто	Расстройства пищеварения
	Частота неизвестна	Антибиотик-ассоциированный колит (включая псевдомембранозный колит и геморрагический колит, см. раздел 4.4), черный «волосатый» язык ² , изменение цвета поверхностного слоя зубной эмали ³
6	<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
	Нечасто	Умеренное повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ) (значимость данной реакции неизвестна)
	Частота неизвестна	Гепатит и холестатическая желтуха (данные реакции отмечались при терапии другими пенициллинами и цефалоспоридами; см. раздел 4.4)
7	<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i> ⁴	
	Нечасто	Кожная сыпь, зуд, крапивница
	Редко	Мультиформная эритема
	Частота неизвестна	Синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, буллезный и эксфолиативный дерматит, острый генерализованный экзантематозный пустулез, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром) (см. раздел 4.4)
8	<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
	Частота неизвестна	Интерстициальный нефрит, кристаллурия (см. разделы 4.4 и 4.9)

¹Тошнота чаще наблюдается при приеме лекарственного препарата внутрь в высоких дозах. Предпочтительно принимать АУГМЕКЛАВ в начале приема пищи, чтобы минимизировать риск развития или снизить выраженность нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта.

²Регулярная тщательная гигиена полости рта помогает предотвратить изменение цвета языка.

³Очень редко сообщалось об изменении цвета поверхностного слоя зубной эмали у детей. Регулярная тщательная гигиена полости рта помогает предотвратить изменение цвета зубов.

⁴В случае развития любых аллергических реакций со стороны кожи и подкожных тканей применение лекарственного препарата должно быть прекращено (см. раздел 4.4).

Сообщение о нежелательных реакциях

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон отдела фармаконадзора.: +375(17)242-00-29; факс: +375(17)242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://www.rceth.by>

4.9. Передозировка

Симптомы

При передозировке могут наблюдаться нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея), нарушения водного и электролитного баланса. Сообщалось о кристаллурии на фоне приема амоксициллина, в некоторых случаях приводившей к почечной недостаточности. У пациентов с нарушением функции почек или у тех пациентов, которые принимают амоксициллин в высоких дозах, могут возникнуть судороги.

Имеются сообщения об осаждении амоксициллина на стенках мочевых катетеров, преимущественно после внутривенного введения в больших дозах. Поэтому следует проводить регулярную проверку проходимости катетера.

Лечение

При нарушении функции желудочно-кишечного тракта показано симптоматическое лечение. Особое внимание следует уделить нормализации водно-электролитного баланса. Амоксициллин и клавулановую кислоту можно удалить из сосудистого русла посредством гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антибактериальные препараты системного действия. Бета-лактамы антибактериальные препараты, пенициллины.

Код АТХ: J01CR02

Фармакодинамические свойства

Механизм действия

Амоксициллин – полусинтетический пенициллин (бета-лактамы антибиотик) широкого спектра действия, который ингибирует один или несколько ферментов (часто обозначаются как пенициллин-связывающие белки), участвующих в биосинтезе пептидогликана у бактерий. Пептидогликан является интегральным структурным компонентом бактериальной клеточной стенки. Ингибирование синтеза пептидогликана приводит к ослаблению прочности клеточной стенки, в результате чего обычно происходит лизис и гибель клетки.

Амоксициллин может разрушаться бета-лактамазами – ферментами, которые продуцируются резистентными к антибиотику бактериями. Поэтому в спектр действия амоксициллина (при применении в режиме монотерапии) не входят микроорганизмы, которые способны продуцировать указанные ферменты.

Клавулановая кислота – бета-лактамы соединение, структурно схожее с пенициллинами. Клавулановая кислота инактивирует некоторые бета-лактамазы бактерий, препятствуя тем самым инактивации амоксициллина. Сама по себе клавулановая кислота не оказывает клинически значимого антибактериального действия.

Взаимосвязь фармакодинамики и фармакокинетики

Показатель $T > \text{МИК}$ считается главным из показателей, определяющих эффективность амоксициллина.

Механизмы резистентности

Основными механизмами, обеспечивающими резистентность бактерий к комбинации амоксициллин + клавулановая кислота, являются:

- инактивация теми бета-лактамазами бактерий, которые не ингибируются клавулановой кислотой, включая бета-лактамазы классов В, С и D;
- изменение структуры пенициллин-связывающих белков, что уменьшает сродство антибиотика к мишени.

Непроницаемость бактерий или эффлюксные механизмы могут обуславливать бактериальную резистентность или способствовать ее развитию, особенно у грамотрицательных бактерий.

Пограничные значения

В таблице ниже указаны пограничные значения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) для комбинации амоксициллин + клавулановая кислота согласно данным Европейского комитета по тестированию чувствительности к антимикробным средствам (EUCAST; версия 10.0, действительна с 01.01.2020; <http://www.eucast.org>). Указанные в данной таблице значения МИК основаны на следующих режимах дозирования при пероральном применении:

- стандартный режим: 0,5 г амоксициллина + 0,125 г клавулановой кислоты 3 раза в сутки;
- повышенное воздействие: 0,875 г амоксициллина + 0,125 г клавулановой кислоты 3 раза в сутки;
- неосложненные инфекции мочевыводящих путей[#]: 0,5 г амоксициллина + 0,125 г клавулановой кислоты 3 раза в сутки.

[#]Амоксициллин + клавулановая кислота имеет разные значения пограничных концентраций для системных инфекций и неосложненных инфекций мочевыводящих путей. В случае применения для лечения неосложненной инфекции мочевыводящих путей комбинации амоксициллин+клавулановая кислота в отчете должно указываться, что данная доза применима только при терапии неосложненных инфекций мочевыводящих путей.

Категория S – чувствительные микроорганизмы (высокая вероятность терапевтической эффективности при применении стандартного режима дозирования). Категория R – резистентные микроорганизмы (высокая вероятность терапевтической неэффективности даже при условии повышенного воздействия).

Микроорганизм	Пограничные значения МИК (мг/л)*	
	Категория S	Категория R
<i>Enterobacterales</i>	$\leq 8^1$	$> 8^1$
<i>Enterobacterales</i> (только для неосложненных инфекций мочевыводящих путей)	$\leq 32^1$	$> 32^1$
<i>Staphylococcus</i> spp.	Примечание ^{2,3}	Примечание ^{2,3}
<i>Enterococcus</i> spp. ⁴	$\leq 4^{1,5}$	$> 8^{1,5}$
<i>Streptococcus</i> группы A, B, C и G ⁶	Примечание ⁷	Примечание ⁷
<i>Streptococcus pneumoniae</i> ⁸	$\leq 0,5^{1,9}$	$> 1^{1,9}$
<i>Стрептококки группы Viridans</i>	Примечание ¹⁰	Примечание ¹⁰
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 0,001^1$	$> 2^1$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ¹¹	-	-
Грамположительные анаэробы, за	$\leq 4^1$	$> 8^1$

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Микроорганизм	Пограничные значения МИК (мг/л)*	
	Категория S	Категория R
исключением <i>Clostridioides difficile</i>		
Грамотрицательные анаэробы	$\leq 4^1$	$> 8^1$
<i>Pasteurella multocida</i>	$\leq 1^1$	$> 1^1$
<i>Kingella kingae</i>	Примечание ¹²	Примечание ¹²
Пограничные значения вне зависимости от вида (используются, только когда нет пограничных значений для определенного вида или других рекомендаций в таблице)	$\leq 2^1$	$> 8^1$

*В данной таблице не представлена категория I – чувствительные микроорганизмы при условии повышенного воздействия, т. е. в отношении данных микроорганизмов высока вероятность терапевтической эффективности, когда степень воздействия действующего вещества увеличена посредством корректировки режима дозирования или посредством создания более высоких концентраций действующего вещества в месте инфекции. Значения МИК для данной категории находятся между значениями для категорий S и R (например, если МИК обозначены как S ≤ 1 мг/л и R > 8 мг/л, то для категории I значения МИК находятся в диапазоне 2-8 [технически более корректно от > 1 до 8] мг/л). Если для S и R категорий представлено одно и то же число, то I категория отсутствует.

¹В рамках тестирования чувствительности концентрация клавулановой кислоты фиксированная (2 мг/л).

²Большинство стафилококков продуцируют пенициллиназу и некоторые устойчивы к метициллину. Любой из данных механизмов делает их устойчивыми к бензилпенициллину, феноксиметилпенициллину, ампициллину, амоксициллину, пиперациллину и тикарциллину. Считается, что стафилококки, чувствительные к бензилпенициллину и цефокситину, чувствительны ко всем пенициллинам. Резистентные к бензилпенициллину стафилококки, но чувствительные к цефокситину проявляют также чувствительность к комбинациям амоксициллина с ингибиторами β -лактамазы, изоксазолилпенициллинам (оксациллин, клоксацillin, диклоксацillin и флуклоксацillin) и нафциллину. При пероральном применении препаратов следует проявлять осторожность с целью достоверного достижения достаточной концентрации в месте инфекционного процесса в организме. Устойчивые к цефокситину стафилококки также устойчивы ко всем пенициллинам.

³*S. saprophyticus*, чувствительные к ампициллину, являются тесА-отрицательными и чувствительны к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину (в сочетании с ингибитором бета-лактамаз либо без него).

⁴Пограничные значения аминопенициллинов для энтерококков установлены для внутривенного применения. Пероральная терапия имеет значение только при лечении неосложненных инфекций мочевых путей.

⁵О чувствительности к ампициллину, амоксициллину и пиперациллину (с ингибитором бета-лактамазы или без него) можно сделать заключение на основании чувствительности к ампициллину. Устойчивость к ампициллину у *E. faecalis* встречается нечасто (подтверждают с помощью МИК), но часто – у *E. faecium*.

⁶Стрептококки групп А, В, С и G не продуцируют бета-лактамазы. Добавление ингибитора бета-лактамаз не приводит к повышению клинической эффективности.

⁷Заключение о чувствительности стрептококков групп А, В, С и G к пенициллинам может быть сделано по данным о чувствительности к бензилпенициллину, за исключением феноксиметилпенициллина и изоксазолилпенициллинов для стрептококков группы В.

⁸*Streptococcus pneumoniae* не продуцирует бета-лактамазы. Добавление ингибиторов бета-лактамаз не добавит преимуществ в лечении инфекции.

⁹Для исключения развития резистентности к бета-лактамам следует использовать дисковый скрининг-тест на чувствительность к оксацилину (1 мкг) или тест определения МИК для бензилпенициллина. При отрицательном результате скрининга (зона подавления роста ≥ 20 мм или МИК бензилпенициллина $\leq 0,06$ мг/л) изоляты оцениваются как чувствительные ко всем беталактамам препаратам, для которых в данном документе приведены пограничные значения (и/или примечания), без дальнейшего тестирования. Исключение составляет цефаклор, в отношении которого, при необходимости сообщения результата, изоляты должны быть оценены как «чувствительные при увеличенной экспозиции». В случае положительного результата (зона подавления < 20 мм или МИК бензилпенициллина $> 0,06$ мг/л) возможны два пути интерпретации чувствительности: при зоне подавления ≥ 8 мм – *Streptococcus pneumoniae* чувствителен к амоксицилину; при зоне подавления < 8 мм – чувствительность к амоксицилину для перорального назначения (в комбинации с ингибиторами и без) следует оценить в соответствии с рекомендованными пограничными значениями.

¹⁰Для изолятов, чувствительных к бензилпеницилину, чувствительность может быть определена на основе данных для бензилпенициллина или ампициллина. Для изолятов, резистентных к бензилпеницилину, чувствительность определяется по данным для ампициллина.

¹¹Недостаточно данных по эффективности комбинации амоксициллин + клавулановая кислота в отношении *Neisseria gonorrhoeae*. Может быть представлена минимальная ингибирующая концентрация, но без классификации на S, I или R.

¹²Истинная активность клавулановой кислоты в отношении *K. kingae* такова, что микроорганизм ингибируется клавулановой кислотой в концентрации 2 мг/л. Поэтому пограничные значения для комбинации амоксициллин + клавулановая кислота не предоставляются.

Спектр действия

Распространенность резистентности может различаться в зависимости от географического расположения и с течением времени для определенных видов.

Желательно ориентироваться на локальную информацию о резистентности, особенно при лечении тяжелых инфекций.

В случае необходимости следует обратиться за квалифицированной консультацией, если местная распространенность резистентности такова, что эффективность лекарственного препарата при лечении определенной инфекции представляется сомнительной.

Обычно чувствительные микроорганизмы:

– грамположительные аэробы: *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus aureus* (только метициллин-чувствительные стафилококки; все метициллин-устойчивые стафилококки устойчивы также к комбинации амоксициллин + клавулановая кислота), коагулазонегативные стафилококки (метициллин-чувствительные), *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae* (данный лекарственный препарат не подходит для лечения инфекций, вызванных пенициллин-резистентными штаммами *Streptococcus pneumoniae*), *Streptococcus pyogenes* и другие бета-гемолитические стрептококки, группа *Streptococcus viridans*;

– грамотрицательные аэробы: *Carnocytophaga* spp., *Eikenella corrodens*, *Haemophilus influenzae* (в некоторых странах ЕС с частотой более 10% сообщалось о штаммах со сниженной чувствительностью), *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*;

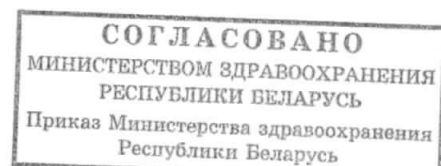
– анаэробы: *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella* spp.

Микроорганизмы, у которых возможно наличие приобретенной резистентности:

– грамположительные аэробы: *Enterococcus faecium* (природная умеренная чувствительность в отсутствие приобретенного механизма резистентности);

– грамотрицательные аэробы: *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*.

Природно-устойчивые микроорганизмы:



- грамотрицательные аэробы: *Acinetobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp., *Legionella pneumophila*, *Morganella morganii*, *Providencia* spp., *Pseudomonas* spp., *Serratia* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*;
- другие микроорганизмы: *Chlamydophila pneumoniae*, *Chlamydophila psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Амоксициллин и клавулановая кислота полностью диссоциируют в водном растворе при физиологическом значении pH. Оба компонента быстро и хорошо всасываются после приема внутрь. Оптимальное всасывание действующих веществ наблюдается, когда лекарственный препарат принимают в начале приема пищи.

При приеме внутрь биодоступность амоксициллина и клавулановой кислоты составляет примерно 70%.

Профили концентраций обоих компонентов в плазме крови сходны; время до достижения максимальной концентрации в плазме крови для амоксициллина и клавулановой кислоты составляет приблизительно 1 ч.

В таблице ниже указаны значения фармакокинетических параметров, полученные при приеме комбинации амоксициллин + клавулановая кислота в форме таблеток в дозе 875 мг + 125 мг 2 раза в сутки здоровыми добровольцами натощак.

Указаны средние значения \pm SD				
Действующее вещество	C_{\max} , мкг/мл	T_{\max} , ч*	AUC _(0-24 ч) , мкг х ч/мл	$T_{1/2}$, ч
Амоксициллин (разовая доза 875 мг в составе таблетки 875 мг+125 мг)	11,64 \pm 2,78	1,5 (1,0-2,5)	53,52 \pm 12,31	1,19 \pm 0,21
Клавулановая кислота (доза 125 мг в составе таблетки 875 мг+125 мг)	2,18 \pm 0,99	1,25 (1,0-2,0)	10,16 \pm 3,04	0,96 \pm 0,12
*Значение медианы (значение диапазона)				

Концентрации амоксициллина и клавулановой кислоты, которые создаются в сыворотке крови после применения комбинации амоксициллин + клавулановая кислота, подобны таковым, которые создаются после приема внутрь эквивалентных доз амоксициллина и клавулановой кислоты по отдельности.

Распределение

Около 25% общего количества клавулановой кислоты и 18% общего количества амоксициллина, присутствующих в плазме крови, связываются с белками плазмы крови. Объем распределения составляет около 0,3-0,4 л/кг для амоксициллина и около 0,2 л/кг для клавулановой кислоты.

После внутривенного введения и амоксициллин, и клавулановая кислота обнаруживаются в желчном пузыре, тканях брюшной полости, коже, жировой и мышечной тканях, синовиальной и перитонеальной жидкостях, желчи и гное.

Амоксициллин не проникает в достаточной степени в спинномозговую жидкость.

В исследованиях на животных не обнаружено признаков значительной задержки производных амоксициллина и клавулановой кислоты в тканях.

Амоксициллин, как и большинство пенициллинов, может обнаруживаться в грудном молоке. Следовые количества клавулановой кислоты также могут обнаруживаться в грудном молоке. И амоксициллин, и клавулановая кислота проникают через плацентарный барьер (см. раздел «Фертильность, беременность и лактация»).

Биотрансформация и элиминация

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Амоксициллин в количестве, эквивалентном до 10-25% начальной дозы, выводится с мочой в виде неактивного метаболита (пеницилловой кислоты). Клавулановая кислота подвергается активному метаболизму и выводится с мочой, калом и выдыхаемым воздухом в виде диоксида углерода.

Амоксициллин выводится в основном почками, тогда как клавулановая кислота элиминируется и через почки, и посредством непочечных механизмов. У здоровых лиц средний период полувыведения для обоих компонентов составляет около 1 ч, средний общий клиренс – около 25 л/ч.

Примерно 60-70% амоксициллина и примерно 40-65% клавулановой кислоты выводятся в неизменном виде с мочой в течение первых 6 ч после приема дозы 250 мг амоксициллина + 125 мг клавулановой кислоты или 500 мг амоксициллина + 125 мг клавулановой кислоты в форме таблеток.

Различные исследования указывают на то, что 50-85% амоксициллина и 27-60% клавулановой кислоты выводятся почками в течение 24 ч. Наибольшее количество клавулановой кислоты выводится в течение первых 2 ч после применения.

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

Возраст

Период полувыведения амоксициллина схож у детей в возрасте от 3 месяцев до 2 лет, а также у детей старшего возраста и взрослых. У очень маленьких детей (включая недоношенных) на первой неделе жизни периодичность применения лекарственного препарата не должна превышать 2 раз в сутки (то есть, следует соблюдать интервал между введениями 12 ч) вследствие незрелости почечного пути выведения.

Поскольку у пожилых лиц повышена вероятность снижения функции почек, подбирать дозу у пожилых пациентов следует с осторожностью; может быть целесообразным контроль функции почек в процессе применения лекарственного препарата.

Пол

При приеме внутрь комбинации амоксициллин + клавулановая кислота здоровыми мужчинами и женщинами установлено отсутствие значимого влияния пола на фармакокинетику амоксициллина и клавулановой кислоты.

Нарушения функции почек

Общий клиренс комбинации амоксициллин + клавулановая кислота в сыворотке крови снижается пропорционально снижению почечной функции. Снижение клиренса более выражено для амоксициллина, чем для клавулановой кислоты, так как более значительная доля амоксициллина выводится почками. Поэтому режим дозирования не должен допускать излишнего накопления амоксициллина, но при этом должен обеспечивать достаточный уровень клавулановой кислоты.

Нарушения функции печени

Следует соблюдать осторожность при применении лекарственного препарата у пациентов с нарушениями функции печени. Необходим регулярный контроль функции печени.

5.3. Данные доклинической безопасности

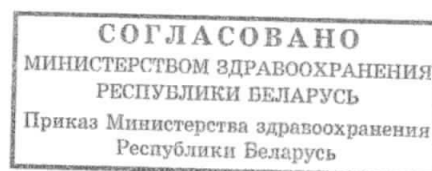
В доклинических исследованиях фармакологии безопасности, генотоксичности и токсичности в отношении репродукции не выявлено признаков потенциального возможного негативного влияния для человека.

В исследованиях токсичности с введением повторных доз амоксициллина/клавулановой кислоты у собак выявлены раздражение желудка, рвота, изменение цвета языка.

Исследования канцерогенности с применением комбинации амоксициллин + клавулановая кислота не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ



Гипромеллоза
Кремния диоксид коллоидный безводный
Ксантановая камедь
Аспартам (Е951)
Ароматизатор «Апельсин»
Ароматизатор «Малина»
Янтарная кислота
Кремния диоксид

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

2 года.

Срок хранения приготовленной суспензии 7 дней при температуре 2-8°C.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25°C.

Приготовленную суспензию хранить при температуре 2-8°C.

6.5. Характер и содержимое упаковки

По 6,3 г лекарственного препарата дозировкой (200 мг+28,5 мг)/5 мл и по 12,6 г для лекарственного препарата дозировкой (400 мг+57 мг)/5 мл во флаконе из литого коричневого стекла объемом 125 мл, укупорежном крышкой винтовой с защитой от вскрытия детьми с полиэтиленовым вкладышем.

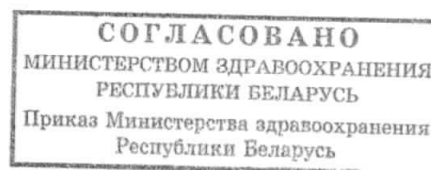
Каждый флакон вместе со шприцем-дозатором 10,0 мл (с градуировкой, мл: 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 3,5; 4; 4,5; 5; 5,5; 6; 6,5; 7; 7,5; 8; 8,5; 9; 9,5; 10 с делением в 0,5 мл или с градуировкой мл: 1; 1,25; 2; 2,5; 3; 3,75; 4; 5,0; 6; 7; 7,5; 8; 9; 10,0 с делением в 0,25 мл и 0,5 мл), вкладышем под шприц-дозатор и листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Вкладыш под шприц-дозатор может быть вставлен в горловину флакона либо вложен в пачку в комплекте со шприцем-дозатором.

Шприц-дозатор или комплект шприц-дозатор и вкладыш под шприц-дозатор вкладываются в пачку из картона в прозрачной или белой защитной индивидуальной упаковке, либо без упаковки.

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

Способ приготовления суспензии АУГМЕКЛАВ представлен в таблице ниже и различается для дозировок (200 мг+28,5 мг)/5 мл и (400 мг+57 мг)/5 мл.



Дозировка (200 мг+28,5 мг)/5 мл	Дозировка (400 мг+57 мг)/5 мл
<ol style="list-style-type: none"> 1. Встряхнуть флакон, чтобы разрыхлить порошок. 2. С помощью шприца-дозатора прибавить 30 мл кипяченой воды, охлажденной до комнатной температуры. 3. Интенсивно взболтать флакон с суспензией в течение 2 минут. 4. С помощью шприца-дозатора прибавить 37 мл кипяченой воды, охлажденной до комнатной температуры. 5. Перемешать полученную суспензию, плавно переворачивая флакон 10 раз. 6. Дождаться оседания пены 30 минут. Перед потреблением перемешать суспензию, переворачивая флакон 10 раз. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Встряхнуть флакон, чтобы разрыхлить порошок. 2. С помощью шприца-дозатора прибавить 50 мл кипяченой воды, охлажденной до комнатной температуры. 3. Интенсивно взболтать флакон с суспензией в течение 2 минут. 4. С помощью шприца-дозатора прибавить 11 мл кипяченой воды, охлажденной до комнатной температуры. 5. Перемешать полученную суспензию, плавно переворачивая флакон 10 раз. 6. Дождаться оседания пены 30 минут. Перед потреблением перемешать суспензию, переворачивая флакон 10 раз.

После разведения суспензию следует хранить не более 7 дней в холодильнике при температуре 2-8°C.

Перед каждым последующим применением флакон с суспензией обязательно нужно взболтать и дождаться оседания пены в течение 5 минут.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

ООО «Фармтехнология»

220024, г. Минск, ул. Корженевского, 22.

Телефон/факс: (017) 309 44 88.

E-mail: ft@ft.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 29 января 2020.

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата АУГМЕКЛАВ доступна на официальном сайте уполномоченного органа государства в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: www.rceth.by.

