



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Produkty lecznicze zawierające substancje czynne:
Amoxicillinum i Amoxicillinum + Acidum clavulanicum
we wskazaniu: zakażenia u pacjentów z niedoborami
odporności – profilaktyka**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Aneks do raportu nr: OT.434.57.2016

Data ukończenia: 16 października 2019 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	7
3.1.1. Opis badań włączonych do analizy.....	7
3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	10
3.2. Ograniczenia analizy klinicznej	14
4. Piśmiennictwo	15
5. Załączniki.....	16
5.1. Strategia wyszukiwania publikacji	16

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr OT.434.57.2016, na podstawie którego zostały wydane niżej przedstawione opinie Rady Przejrzystości:

Tabela 1. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Opinie RK/RP
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 329/2014 z dnia 14 listopada 2014 r</p>	<p><u>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją (...) leków zawierających substancję czynną amoxicillinum</u>, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Dostępne badania naukowe i przeglądy systematyczne wskazują, że amoxicillinum może być użyteczna w profilaktyce zakażeń u osób z określonymi niedoborami odporności. Wskazują na to takie rekomendacje kliniczne jak Canadian Paediatric Society 2014, Klaudel-Dreszler 2007, Bernatowska 2007, Bonilla 2005. Profil bezpieczeństwa omawianego produktu leczniczego został dobrze poznany. Za finansowaniem amoxicillinum w podanym wskazaniu przemawiają także opinie ekspertów klinicznych oraz wieloletnia praktyka kliniczna. Z drugiej strony, brak wystarczających dowodów naukowych, aby opracować wytyczne dotyczące profilaktyki antybiotykowej np. u dzieci z chorobami nowotworowymi /Cecinati 2014/, w aspekcie racjonalnego stosowania antybiotyków i selekcjonowania szczepów opornych.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 330/2014 z dnia 14 listopada 2014 r</p>	<p><u>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją (...) leków zawierających substancje czynne amoxicillinum + acidum clavulanicum</u>, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności - profilaktyka.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Dostępne badania naukowe i przeglądy systematyczne wskazują że amoxicillinum + acidum clavulanicum może być użyteczne w profilaktyce zakażeń u osób z określonymi niedoborami odporności. W tym, randomizowane badanie kontrolne Castagnola 2003, pokazujące znaczące klinicznie efekty stosowania tego produktu leczniczego w redukcji wystąpienia gorączki oraz infekcji u dzieci z neutropenią, w przebiegu choroby nowotworowej. Również badania Cecinati/ 2014/ wskazują na istotną rolę tego produktu leczniczego w profilaktyce zakażeń u pacjentów z długotrwałą neutropenią. Z drugiej strony rekomendacje towarzystw naukowych i ekspertów wskazują, że ten produkt leczniczy powinien być rozpatrywany jako alternatywny do fluorochinolonów w podanym wskazaniu. Również brak wystarczających dowodów naukowych, aby opracować wytyczne dotyczące profilaktyki antybiotykowej np. u dzieci z chorobami nowotworowymi /Cecinati 2014/, w aspekcie racjonalnego stosowania antybiotyków i selekcjonowania szczepów opornych.</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 335/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku</p>	<p><u>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną amoxicillinum</u> w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Dostępne badania naukowe i przeglądy systematyczne wskazują, iż wymienione w stanowisku substancje czynne są użytecznym środkiem w profilaktyce zakażeń u osób z niedoborami odporności. Profil bezpieczeństwa tych substancji czynnych został dobrze poznany. Za finansowaniem wymienionych substancji czynnych w ocenianych przez Radę wskazaniach poza CHPL przemawia również opinia ekspertów klinicznych oraz rekomendacje polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych, a także wydane już stanowiska Rady Przejrzystości w tym zakresie, w tym ostatnie z dnia 14.11.2014r. Nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dla wnioskowanych wskazań, a na stronie EMA, FDA, URPL nie odnaleziono również żadnych nowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa wnioskowanych technologii. Od roku 2014 pojawiły się 2 wytyczne praktyki klinicznej – z 2016 r. niemieckie DGHO oraz amerykańskie IDSA. Odnoszą się one ogólnie do zasad stosowania antybiotyków w profilaktyce infekcji bakteryjnych u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych oraz u pacjentów z neutropenią chorych na chorobę nowotworową. Z drugiej strony rekomendacje towarzystw naukowych i ekspertów wskazują, że produkty lecznicze zawierające omawiane substancje czynne powinny być rozpatrywane jako alternatywne do fluorochinolonów w tym wskazaniu (IDSA 2016). Wybór antybiotyku powinien być dokonany w oparciu o lokalne mapy antybiotykoooporności w aspekcie racjonalnego ich wykorzystania i selekcjonowania szczepów opornych (DGHO 2016).</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 336/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku</p>	<p><u>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną amoxicillinum + acidum clavulanicum</u> w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Dostępne badania naukowe i przeglądy systematyczne wskazują, iż wymienione w stanowisku substancje czynne są użytecznym środkiem w profilaktyce zakażeń u osób z niedoborami odporności. Profil</p>

Nr i data wydania	Opinie RK/RP
	bezpieczeństwa tych substancji czynnych został dobrze poznany. Za finansowaniem wymienionych substancji czynnych w ocenianych przez Radę wskazaniach poza CHPL przemawia również opinia ekspertów klinicznych oraz rekomendacje polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych, a także wydane już stanowiska Rady Przejrzystości w tym zakresie, w tym ostatnie z dnia 14.11.2014r. Nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dla wnioskowanych wskazań, a na stronie EMA, FDA, URPL nie odnaleziono również żadnych nowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa wnioskowanych technologii. Od roku 2014 pojawiły się 2 wytyczne praktyki klinicznej – z 2016 r. niemieckie DGHO oraz amerykańskie IDSA. Odnoszą się one ogólnie do zasad stosowania antybiotyków w profilaktyce infekcji bakteryjnych u pacjentów po allogenicznym przeszczepie Opinia Rady Przejrzystości AOTMiT nr 336/2016 z dnia 21 listopada 2016 r. 3 krwiotwórczych komórek macierzystych oraz u pacjentów z neutropenią chorych na chorobę nowotworową. Z drugiej strony rekomendacje towarzystw naukowych i ekspertów wskazują, że produkty lecznicze zawierające omawiane substancje czynne powinny być rozpatrywane jako alternatywne do fluorochinolonów w tym wskazaniu (IDSA 2016). Wybór antybiotyku powinien być dokonany w oparciu o lokalne mapy antybiotykooporności w aspekcie racjonalnego ich wykorzystania i selekcjonowania szczepów opornych (DGHO 2016).

źródło AOTMiT-BIP:

http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/242/ORP/U_39_638_141114_opinia_330_amoxicillinum_acidum_clavulanicum_off_label.pdf
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/241/ORP/U_39_637_141114_opinia_329_amoxicillinum_off_label.pdf
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/210/ORP/U_41_450_20161121_opinia_335_amoxicillinum_off_label.pdf
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/210/ORP/U_41_451_20161121_opinia_336_amoxicillinum_acidum_clavulanicum_off_label.pdf [dostęp: 16.10.2019 r.]

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych technologii medycznych.

2. Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono 10.10.2019 r. Dokonano aktualizacji wytycznych klinicznych odnalezionych przez Agencję podczas prac nad raportem OT.434.57.2016.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*),
- NHMRC (*National Health and Medical Research Council*),
- KCE (*Belgian Health Care Knowledge Centre*),
- GIN (*Guidelines International Network*),
- NGC (*National Guideline Clearinghouse*),
- SIGN (*The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*),
- AHRQ (*Agency for Health Research and Quality*),
- Trip Data Base
- CPS (*Canadian Paediatric Society*)
- DGHO (*German Society for Hematology and Medical Oncology*)
- IDSA (*Infectious Diseases Society of America*).

Dokonano także przeglądu abstraktów, odnalezionych w ramach przeprowadzonego na potrzeby niniejszego raportu przeglądu systematycznego, pod kątem rekomendacji i wytycznych klinicznych. Przeszukano również bazę informacji Trip (<https://www.tripdatabase.com/>), zastosowano słowa kluczowe takie jak: prevent infection antibiotic i prevent infection immunodeficiency z datą odciążenia 2016 r. (włącznie) tj. datą zakończenia pracy nad poprzednim raportem Agencji: OT.434.57.2016.

W poprzednim opracowaniu odnaleziono dwie wytyczne praktyki klinicznej z 2016 r.: wytyczne niemieckie DGHO (ang. *German Society for Hematology and Medical Oncology*) oraz amerykańskie IDSA (ang. *Infectious Diseases Society of America*). Odnosiły się one ogólnie do zasad stosowania antybiotyków w profilaktyce infekcji bakteryjnych u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych (DGHO) oraz u pacjentów z neutropenią chorych na nowotwór (IDSA).

W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono dwie wytyczne praktyki klinicznej:

- Canadian Paediatric Society 2018 r. – dotyczące strategii bezpiecznego życia dziecka z obniżoną odpornością. Wytyczne odnoszą się do ogólnych zasad przestrzegania higieny oraz zminimalizowania ryzyka zakażenia. Nie odnoszą się do zastosowania antybiotyków w tym Amoxicillinum i Amoxicillinum + Acidum clavulanicum w profilaktyce zakażeń u pacjentów z niedoborami odporności.
- IDSA (*Infectious Diseases Society of America*) 2018 - zaktualizowane wspólne wytycznej ASCO / Infectious Diseases Society of America (IDSA) dot. profilaktyki przeciwdrobnoustrojowej u dorosłych pacjentów z immunosupresją związaną z leczeniem przeciwnowotworowym. W populacji pacjentów z obniżoną odpornością powstałą w wyniku choroby nowotworowej wytyczne zalecają profilaktykę z zastosowaniem fluorochinolonów u pacjentów z wysokim ryzykiem gorączki neutropenicznej (FN) lub głębokiej, przewlekłej neutropenii - na przykład pacjentom z ostrą białaczką szpikową / zespołami mielodysplastycznymi (AML / MDS) lub HSCT, u których stosuje się leczenie mieloablacyjne. Nie zaleca się rutynowo profilaktyki antybiotykowej u pacjentów z guzami litymi (jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: umiarkowana).

Poniżej zestawiono kluczowe informacje z rekomendacji klinicznych odnalezionych w raportach OT.434.57.2016 i OT-434-16/2014.

Tabela 2. Podsumowanie rekomendacji klinicznych dotyczących technologii wnioskowanej odnalezione w raportach OT.434.57.2016 i OT-434-16/2014

Raport nr: OT.434.57.2016	Raport nr: OT-434-16/2014
<p><u>DGHO 2016 (Niemcy)</u></p> <p>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące profilaktyki chorób infekcyjnych u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p>Profilaktyka infekcji bakteryjnych</p> <ul style="list-style-type: none"> W instytucjach o niskim wskaźniku wieloopornych bakterii Gram-ujemnych, profilaktyka przeciwbakteryjna wydaje się być odpowiednia by zmniejszyć przypadki sepsy spowodowanej bakteriami Gram- ujemnymi w przebiegu neutropenii. [Poziom rekomendacji: A jakość dowodów: II] U pacjentów z postacią przewlekłą przeszczepu przeciw gospodarzowi (GVHD – Graft-Versus-Host Disease) podczas terapii immunosupresyjnej, profilaktyka antybiotykowa przeciwko bakteriom otoczkowym jak <i>Streptococcus pneumoniae</i> lub <i>Haemophilus influenzae</i>, jest użyteczna do momentu immunizacji. [Poziom rekomendacji: B, jakość dowodów: III] Wybór antybiotyku powinien być prowadzony w oparciu o lokalne wzorce oporności antybiotyków. U pacjentów nie cierpiących na GVHD, ogólnoustrojowa profilaktyka antybiotykowa nie jest rekomendowana po odtworzeniu populacji neutrofilii. [Poziom rekomendacji: D, jakość dowodów: III] <p><u>IDSA 2016 (USA)</u></p> <p>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące stosowania leków przeciwdrobnoustrojowych u pacjentów z neutropenią chorych na nowotwór.</p> <p>Profilaktyka infekcji bakteryjnych</p> <ul style="list-style-type: none"> Profilaktyka antybiotykowa nie jest rutynowo rekomendowana dla pacjentów z grup niskiego ryzyka, których oczekiwany czas trwania neutropenii wynosi mniej niż 7 dni. Profilaktyka antybiotykowa z zastosowaniem fluorochinolonów powinna być rozważona u pacjentów z wysokim ryzykiem, gdy ANC $\leq 100/\mu\text{L}$ dłużej niż 7 dni. Fluorochinolony, lewofloksacyna i cyprofloksacyna zostały uznane za równoważne, lecz lewofloksacyna jest preferowana u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zapalenia śluzówki jamy ustnej związanego z inwazyjnym zakażeniem paciorkowcem z grupy viridans. 	<p>W wyniku przeszukania Agencji, w dniach 4 oraz 5 listopada 2014 r., odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych. Znajdują się w nich informacje na temat profilaktyki zakażeń pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> wtórny niedoborem odporności: u osób bez śledziona lub z jej dysfunkcją (Canadian Paediatric Society z 2014 r., British Committee for Standards in Haematology z 2011 r.), u osób z chorobami onkologicznymi (American Society of Clinical Oncology z 2013 r., National Comprehensive Cancer Network z 2013 r., Infectious Diseases Society of America z 2010 r.), u osób po przeszczepieniach (Canadian Paediatric Society z 2013 r., American Society for Blood and Marrow Transplantation z 2009 r.), u osób zakażonych HIV (British HIV Association z 2011 r.), u osób z chorobami hematologicznymi i onkologicznymi (Deutsche Gesellschaft für Hamtologie und Medizinische Onkologie z 2013 r.), pierwotnym niedoborem odporności: wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania w pierwotnych niedoborach odporności, dwie z 2007 r. (Bernatowska 2007 oraz Klaudel-Dreszler 2007) oraz z 2005 r. (Bonilla 2005 - konsensus ekspertów American Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology oraz Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology w oparciu o dostępne dowody naukowe). <p>Trzy z nich dotyczą bezpośrednio populacji osób poniżej 18 r. ż, natomiast 9 rekomendacji odnosi się do populacji osób dorosłych. We wszystkich odnalezionych wytycznych, odniesiono się pozytywnie do stosowania profilaktyki zakażeń składającej się z antybiotyków, warunkując ją konkretnymi ograniczeniami w odniesieniu do jednostki chorobowej oraz stanu klinicznego pacjenta. W czterech publikacjach wymieniono amoksylicynę, jako antybiotyk rekomendowany do stosowania w profilaktyce zakażeń (Canadian Paediatric Society z 2014 r., Klaudel-Dreszler z 2007 r., Bernatowska z 2007 r. oraz Bonilla 2005).</p>

źródło AOTMiT-BIP: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/210/RPT/OT.434.57.2016_Amoxicillinum_amoxicillinum+A.pdf
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/241/RPT/AOTM_OT_434_16_Amoksylicyna.pdf [dostęp: 16.10.2019 r.].

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2016 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania

- Amoxicillinum i Amoxicillinum + Acidum clavulanicum we wskazaniu: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 9.10.2019 w bazie medycznej Medline (przez PubMed). Jako datę odcięcia przyjęto dzień 01.10.2016 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie OT.434.57.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Interwencje, populacja:

- Amoxicillinum i Amoxicillinum + Acidum clavulanicum: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianych leków w analizowanych populacjach pacjentów.

Typ badań:

- opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, metaanalizy),

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

3.1.1. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia, podobnie jak w przypadku raportu OT.434.57.2016.

W raporcie AOTM-OT-434-16/2014 przedstawiono wyniki z:

- 1 przeglądu systematycznego z metaanalizą dotyczący stosowania profilaktyki antybiotykowej u dzieci z niepowikłanym, poważnym, ostrym niedożywieniem (*Alcoba 2013*), odnoszący się do stosowania amoksyliny;
- 4 przeglądów niesystematycznych:
 - *Cecinati 2014* - badanie mające na celu krytyczną ocenę oraz podsumowanie dostępnych dowodów naukowych dotyczących zastosowania antybiotyków w profilaktyce zakażeń u dzieci chorych na nowotwory, dotyczące stosowania amoksyliny i kwasu klawulanowego;
 - *Kuruvilla 2013* - badanie przeglądowe podsumowujące możliwości zastosowania poszczególnych antybiotyków w profilaktyce zakażeń, dotyczące stosowania amoksyliny;
 - *Gaducci 2010* - badanie dotyczące profilaktyki antybiotykowej zakażeń układu rozrodczego u kobiet w okresie pooperacyjnym po operacjach ginekologicznych, dotyczący stosowania amoksyliny i kwasu klawulanowego;
 - *Moorhead 2009* - badanie dotyczące stosowania profilaktyki antybiotykowej u osób z niedoborami odporności w chirurgii skórnej w tym: w zapaleniu wsierdza, zapalenia stawów po endoprotezoplastyce, profilaktyki zakażeń ran oraz profilaktyki MRSA, dotyczący stosowania amoksyliny,
- 3 randomizowanych badań: *Lopes 2011* (amoksycylina) *Lalami 2004* (amoksycylina + kwas klawulanowy) i *Castagnola 2003* (amoksycylina + kwas klawulanowy),
- inne dowody naukowe, w tym:
 - 2 opisy przypadków: *Dilley 2013* (amoksycylina), *DeSimone 2011* (amoksycylina+kwas klawulanowy),
 - raport z badania kwestionariuszowego / badanie kwestionariuszowe: *Yong 2010* (amoksycylina), *Thavenot 2012* (amoksycylina + kwas klawulanowy),
 - 2 badania retrospektywne: *Bayrakci 2005* i *Kersun 2005* (amoksycylina),

- 2 publikacje poglądowe: *Papadopoulou-Alataki 2012* i *Freeman 2009* (amoksycylina + kwas klawulanowy).

Poniżej zestawiono kluczowe informacje z badań odnalezionych w raporcie AOTM-OT-434-16/2014.

Wyniki analizy klinicznej

- Przegląd systematyczny Alcoba 2013, z metaanalizą dotyczący stosowania profilaktyki antybiotykowej u dzieci z niepowikłanym, poważnym, ostrym niedożywieniem.
W publikacji przedstawiono m.in. wyniki trzech badań odnoszących się do ocenianej technologii medycznej (amoksyliny), przy czym zaznaczono że metaanaliza tych badań ze względu na wysoką heterogeniczność była niemożliwa. Każde z tych badań pokazuje odmienne rezultaty: 1) programy z profilaktyką antybiotykową nie są bardziej skuteczne niż bez profilaktyki (przy czym jako ograniczenie wskazano fakt, iż wnioskowanie oparto o wyniki badania retrospektywnego, a badane grupy były prowadzone w dwóch różnych ośrodkach); 2) cefalosporyna jest bardziej skuteczna niż amoksycylina, natomiast amoksycylina jest bardziej skuteczna niż brak profilaktyki oraz 3) cefalosporyna nie jest bardziej skuteczna niż amoksycylina.
- Przeglądy niesystematyczne:
 - *Cecinati 2014* - badanie mający na celu krytyczną ocenę oraz podsumowanie dostępnych dowodów naukowych dotyczących zastosowania antybiotyków w profilaktyce zakażeń u dzieci chorych na nowotwory, dotyczący stosowania amoksyliny i kwasu klawulanowego. Według autorów publikacji najbardziej znaczące i wiarygodne badania wskazują, iż w przypadku długotrwałej neutropenii jako profilaktykę zakażeń należy stosować fluorochinolony (głównie cyprofloksacynę), natomiast amoksycylina + kwas klawulanowy może być potencjalnie wartościową alternatywą dla cyprofloksacyny. Jednakże ze względu na ograniczoną liczbę dostępnych dowodów naukowych nie jest możliwe stworzenie wytycznych dot. profilaktyki antybiotykowej u dzieci z nowotworami, które wskazywały by kiedy należy zastosować profilaktykę oraz kiedy nie jest ona potrzebna, mając na uwadze racjonalne stosowanie antybiotyków.
 - *Kuruville 2013* - badanie przeglądowe podsumowujące możliwości zastosowania poszczególnych antybiotyków w profilaktyce zakażeń, dotyczące stosowania amoksyliny. Według autorów publikacji, zasadność stosowania terapii antybiotykowej, mimo jednoczesnego podawania immunoglobulin lub innego rodzaju leczenia, jest uzależniona od rodzaju schorzenia oraz jego zaawansowania. Amoksycylina została wymieniona jako antybiotyk zalecany do zastosowania w profilaktyce przy: przejściowej hipoglobulinemii występującej u dzieci oraz selektywnym niedoborze podklas IgG (podawany sezonowo lub stale). Autorzy badania zwracają również uwagę na problem zwiększonego ryzyka powstawania opornych szczepów bakterii.
 - *Gaducci 2010* - badanie dotyczące profilaktyki antybiotykowej zakażeń układu rozrodczego u kobiet w okresie pooperacyjnym po operacjach ginekologicznych, dotyczący stosowania amoksyliny i kwasu klawulanowego. Autorzy publikacji wskazują, że pooperacyjne zakażenia układu rozrodczego mogą stanowić poważny problem sugerujący konieczność stosowania profilaktyki antybiotykowej przed histerektomią. Obecność tkanek martwiczych bez przepływu krwi może blokować dopływ makrofagów/monocytów i ułatwiać rozwój bakterii, zaś miejscowa hipoksja może ułatwiać rozwój bakterii anaerobowych. Pooperacyjne zakażenia, szczególnie spowodowane przez odporne na antybiotyki bakterie są główną przyczyną rozważenia włączenia takiego postępowania. Podanie właściwego antybiotyku w optymalnej dawce i odpowiednio długim czasie może zapobiec infekcjom. Autorzy posłużyli się wynikami jednego z badań, które wskazują, że zastosowanie śródoperacyjnej profilaktycznej antybiotykoterapii zredukowało liczbę pooperacyjnych interwencji chirurgicznych z 4% do 2%. Wskazano, że w profilaktyce antybiotykowej operacji chirurgicznych układu rozrodczego stosowana jest m.in. amoksycylina z kwasem klawulanowym.
 - *Moorhead 2009* - badanie dotyczące stosowania profilaktyki antybiotykowej u osób z niedoborami odporności w chirurgii skórnej w tym: w zapaleniu wsierdzia, zapalenia stawów po endoprotezoplastyce, profilaktyki zakażeń ran oraz profilaktyki MRSA (ang. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*), dotyczący stosowania amoksyliny. *Profilaktyka antybiotykowa zapalenia wsierdzia u pacjentów z obniżoną odpornością*. Autorzy publikacji wskazują, że na podstawie rewizji wytycznych *American Heart Association (AHA)* dotyczących prewencji zapalenia wsierdzia, można stwierdzić, iż w zapobieganiu zapalenia wsierdzia profilaktyka antybiotykowa zmniejsza ciężkość i czas trwania bakteriemii po procedurach stomatologicznych, ale nie eliminuje jej całkowicie. Nie odnaleziono żadnego badania, które by wskazało, czy profilaktyka antybiotykowa zmniejsza ryzyko wystąpienia zapalenia wsierdzia u ludzi. Wytyczne AHA wskazują też, że bakteriemia występująca w „codziennej aktywności” znacznie częściej

powoduje wystąpienie zapalenia wsierdza niż bakteremia spowodowana przez interwencje chirurgiczne, a koszty stosowania antybiotykoterapii profilaktycznej przewyższają korzyści. Najbardziej znacząca zmiana w wytycznych AHA z 2007 r. jest taka, że AHA nie rekomenduje dłużej stosowania profilaktyki antybiotykowej dla pacjentów z wysokim ryzykiem zapalenia wsierdza, ale zaleca jej ograniczenia do pacjentów z wysokim ryzykiem zdarzeń niepożądanych z powodu zapalenia wsierdza. AHA rekomenduje profilaktykę antybiotykową u pacjentów z wybranymi chorobami serca w przypadku wykonywania zabiegów obejmujących układ oddechowy (zabiegi na błonie śluzowej nosa i jamy ustnej). Wskazano możliwość zastosowania m.in. amoksyliny 30-60 minut przed zabiegiem. *Profilaktyka antybiotykowa zapalenia stawów po endoprotezoplastyce u pacjentów z obniżoną odpornością*. Autorzy po analizie wytycznych *American Academy of Orthopedic Surgeons* i *American Dental Association* wskazali, że profilaktyka antybiotykowa powinna być rozważona u pacjentów z obniżoną odpornością, współistniejącymi chorobami (cukrzyca, HIV, niedożywienie), do 2 lat po operacji przed wykonywaniem zabiegów stomatologicznych, przed zabiegami urologicznymi wysokiego ryzyka. Wymieniono m.in. możliwość stosowania amoksyliny. *Profilaktyka antybiotykowa zakażenia ran u pacjentów z obniżoną odpornością*. Na podstawie przeglądu literatury wskazano możliwość zastosowania profilaktyki antybiotykowej w III i IV klasie ran wg *Centers for Disease Control and Prevention Classification of Wounds* (tj. rany skażone i zainfekowane). Wskazano m.in. możliwość zastosowania amoksyliny. *Profilaktyka antybiotykowa MRSA u pacjentów z obniżoną odpornością*. Wskazano możliwość zastosowania profilaktyki antybiotykowej u osób z historią zakażenia MRSA (ang. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) w wywiadzie, którzy mają mieć planowy zabieg dermatologiczny. W grupie podwyższonego ryzyka wymieniono m.in. narkomanów, bezdomnych i homoseksualistów (nie wymieniono możliwości zastosowania amoksyliny)

- Randomizowane badania kontrolne: Lopes 2011 (amoksycylina) Lalami 2004 (amoksycylina + kwas klawulanowy) i Castagnola 2003 (amoksycylina + kwas klawulanowy). Poniżej przedstawione wnioski z tych badań:
 - według autorów badania Lalami 2004 dodanie antybiotyków (ciprofloksacyny + amoksyliny/kwas klawulanowy) do G-CSF (ang. granulocyte colony-stimulating factor, czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów) nie wpływa na zmianę skuteczności profilaktyki u pacjentów z obniżoną odpornością na skutek choroby nowotworowej leczonej za pomocą chemioterapii. Autorzy publikacji zwracają jednocześnie uwagę, iż należy zbadać zastosowanie leczenia G-CSF + antybiotyki u pacjentów leczonych agresywną formą chemioterapii,
 - według autorów badania Lopes 2011, używanie profilaktyki antybiotykowej u pacjentów z obniżoną odpornością wskutek chemioterapii (w tym amoksyliny) w procedurach dentystycznych jest tematem dyskusyjnym,
 - badanie Castagnola 2013 wykazało znaczące klinicznie efekty stosowania profilaktyki antybiotykowej składającej się z amoksyliny + kwas klawulanowy w redukcji wystąpienia gorączki oraz infekcji u dzieci z neutropenią spowodowaną leczeniem nowotworu (zwłaszcza u tych z ostrą białaczką oraz nie przyjmujących hematopoetycznych czynników wzrostu).
- inne dowody naukowe, w tym 2 opisy przypadków: Dilley 2013 (amoksycylina), DeSimone 2011 (amoksycylina+kwas klawulanowy),
 - według publikacji Dilley 2013, podanie amoksyliny w ramach profilaktyki w pierwotnym niedoborze odporności (niedobór kinazy-4 związanej z receptorem interleukiny-1) wraz z wysokimi dawkami immunoglobulin po 18 miesiącach związane jest z brakiem poważnym infekcji,
 - według publikacji DeSimone 2011, podanie amoksyliny z kwasem klawulanowym w ramach profilaktyki we wtórnym niedoborze odporności (spowodowanym podaniem infliksimabu) związane było z brakiem nawrotu ropnia lub zakażeń skóry.

źródło AOTMiT-BIP: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/210/RPT/OT.434.57.2016_Amoxicillinum_amoxicillinum+A.pdf
http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/241/RPT/AOTM_OT_434_16_Amoksycylina.pdf [dostęp: 16.10.2019 r.].

3.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL:

Poniżej w tabeli zostały przedstawione działania niepożądane powodowane terapią z udziałem amoksyacyliny i amoksyacyliny + kwas klawulanowy, wymienione w Charakterystykach Produktów Leczniczych, które występowały bardzo często lub często.

Tabela 3. Działania niepożądane związane z zastosowaniem ocenianych technologii medycznych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Działania niepożądane
często (≥1/100 do < 1/10)		
Amoksyacylina	<ul style="list-style-type: none"> • AMOTAKS DIS, 500 mg, tabletki AMOTAKS DIS, 750 mg, tabletki AMOTAKS DIS, 1 g, tabletki • Amotaks, 1 g, tabletki • Amotaks, 500 mg, kapsułki twarde • Ospamox 500 mg, tabletki powlekane Ospamox 750 mg, tabletki powlekane Ospamox 1000 mg, tabletki powlekane • Ospamox, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml 	Biegunka
Amoksyacylina + kwas klawulanowy	<ul style="list-style-type: none"> • Amoksyklav, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Augmentin ES, (600 mg + 42,9 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Augmentin, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Taromentin, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Hiconcil combi, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 m 	
Amoksyacylina	<ul style="list-style-type: none"> • Amotaks, 500 mg/5 ml, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej • Hiconcil, 250 mg, kapsułki twarde Hiconcil, 500 mg, kapsułki twarde • Hiconcil, 250 mg/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Ospamox, 500 mg, tabletki powlekane Ospamox, 750 mg, tabletki powlekane Ospamox, 1000 mg, tabletki powlekane 	dolegliwości żołądkowe, nudności, utrata łaknienia, wymioty, wzdęcia, luźne stolce, biegunka, wysypka na błonach śluzowych (zwłaszcza w obrębie jamy ustnej), suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia smaku
Amoksyacylina + kwas klawulanowy	<ul style="list-style-type: none"> • Amoksyklav QUICKTAB 1000 mg (875 mg + 125 mg), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej/tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej • Amoksyklav QUICKTAB 625 mg (500 mg + 125 mg), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej/tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej • Amoksyklav, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Amoksyklav, (500 mg + 125 mg), tabletki powlekane • Amoksyklav, (875 mg + 125 mg), tabletki powlekane • Augmentin ES, (600 mg + 42,9 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Augmentin SR, 1000 mg + 62,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu • Augmentin, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Augmentin, 250 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Augmentin, 500 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Augmentin, 875 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Ramoclav, 875 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Taromentin, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Taromentin, 500 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Taromentin, 875 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Hiconcil combi, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 m • Amylan, tabl. powl., 500 + 125 mg, 875+125 mg 	Kandydoza skóry i błon śluzowych
Amoksyacylina	<ul style="list-style-type: none"> • AMOTAKS DIS, 500 mg, tabletki AMOTAKS DIS, 750 mg, tabletki AMOTAKS DIS, 1 g, tabletki • Amotaks, 1 g, tabletki • Amotaks, 500 mg, kapsułki twarde • Ospamox 500 mg, tabletki powlekane Ospamox 750 mg, tabletki powlekane Ospamox 1000 mg, tabletki powlekane • Ospamox, 500 mg, tabletki powlekane Ospamox, 750 mg, tabletki powlekane Ospamox, 1000 mg, tabletki powlekane • Ospamox, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml 	Nudności

Amoksylicyna + kwas klawulanowy	<ul style="list-style-type: none"> • Amoksyklav QUICKTAB 1000 mg (875 mg + 125 mg), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej/tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej • Amoksyklav QUICKTAB 625 mg (500 mg + 125 mg), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej/tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej • Amoksyklav, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Amoksyklav, (500 mg + 125 mg), tabletki powlekane • Amoksyklav, (875 mg + 125 mg), tabletki powlekane • Augmentin ES, (600 mg + 42,9 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Augmentin SR, 1000 mg + 62,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu • Augmentin, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Augmentin, 250 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Augmentin, 500 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Augmentin, 875 mg + 125, mg tabletki powlekane • Ramoclav, 875 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Taromentin, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Taromentin, 500 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Taromentin, 875 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Hiconcil combi, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 m • Hiconcil combi, tabl. powl., 500+125 mg, 875+125 mg • Amylan, tabl. powl., 500 + 125 mg, 875+125 mg 	
Amoksylicyna + kwas klawulanowy	<ul style="list-style-type: none"> • Amoksyklav QUICKTAB 1000 mg (875 mg + 125 mg), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej/tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej • Amoksyklav QUICKTAB 625 mg (500 mg + 125 mg), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej/tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej • Amoksyklav, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Amoksyklav, (500 mg + 125 mg), tabletki powlekane • Amoksyklav, (875 mg + 125 mg), tabletki powlekane • Augmentin ES, (600 mg + 42,9 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Augmentin SR, 1000 mg + 62,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu • Augmentin, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Augmentin, 250 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Augmentin, 500 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Augmentin, 875 mg + 125, mg tabletki powlekane • Ramoclav, 875 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Taromentin, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Taromentin, 500 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Taromentin, 875 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Hiconcil combi, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 m • Hiconcil combi, tabl. powl., 500+125 mg, 875+125 mg • Amylan, tabl. powl., 500 + 125 mg, 875+125 mg 	Wymioty
Amoksylicyna	<ul style="list-style-type: none"> • Hiconcil, 250 mg, kapsułki twarde Hiconcil, 500 mg, kapsułki twarde • Hiconcil, 250 mg/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Ospamox 500 mg, tabletki powlekane Ospamox 750 mg, tabletki powlekane Ospamox 1000 mg, tabletki powlekane 	Reakcje skórne, takie jak osutka, świąd, pokrzywka
Amoksylicyna	<ul style="list-style-type: none"> • Amotaks, 1 g, tabletki • Amotaks, 500 mg, kapsułki twarde • Ospamox, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml • AMOTAKS DIS, 500 mg, tabletki AMOTAKS DIS, 750 mg, tabletki AMOTAKS DIS, 1 g, tabletki 	Wysypka skórna
bardzo często (≥ 1/10)		
Amoksylicyna + kwas klawulanowy	<ul style="list-style-type: none"> • Amoksyklav QUICKTAB 1000 mg (875 mg + 125 mg), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej/tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej • Amoksyklav QUICKTAB 625 mg (500 mg + 125 mg), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej/tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej • Amoksyklav, (500 mg + 125 mg), tabletki powlekane • Amoksyklav, (875 mg + 125 mg), tabletki powlekane • Augmentin SR, 1000 mg + 62,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu • Augmentin, 250 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Augmentin, 500 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Augmentin, 875 mg + 125, mg tabletki powlekane • Ramoclav, 875 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Taromentin, 500 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Taromentin, 875 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Hiconcil combi, tabl. powl., 500+125 mg, 875+125 mg • Amylan, tabl. powl., 500 + 125 mg, 875+125 mg 	Biegunka

często (≥1/100 do < 1/10)		
Amoksylicyna	<ul style="list-style-type: none"> • AMOTAKS DIS, 500 mg, tabletki AMOTAKS DIS, 750 mg, tabletki AMOTAKS DIS, 1 g, tabletki • Amotaks, 1 g, tabletki • Amotaks, 500 mg, kapsułki twarde • Ospamox 500 mg, tabletki powlekane Ospamox 750 mg, tabletki powlekane Ospamox 1000 mg, tabletki powlekane • Ospamox, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml 	Biegunka
Amoksylicyna + kwas klawulanowy	<ul style="list-style-type: none"> • Amoksiklav, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Augmentin ES, (600 mg + 42,9 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Augmentin, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Taromentin, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Hiconcil combi, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 m 	
Amoksylicyna	<ul style="list-style-type: none"> • Amotaks, 500 mg/5 ml, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej • Hiconcil, 250 mg, kapsułki twarde Hiconcil, 500 mg, kapsułki twarde • Hiconcil, 250 mg/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Ospamox, 500 mg, tabletki powlekane Ospamox, 750 mg, tabletki powlekane Ospamox, 1000 mg, tabletki powlekane 	dolegliwości żołądkowe, nudności, utrata łaknienia, wymioty, wzdęcia, luźne stolce, biegunka, wysypka na błonach śluzowych (zwłaszcza w obrębie jamy ustnej), suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia smaku
Amoksylicyna + kwas klawulanowy	<ul style="list-style-type: none"> • Amoksiklav QUICKTAB 1000 mg (875 mg + 125 mg), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej/tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej • Amoksiklav QUICKTAB 625 mg (500 mg + 125 mg), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej/tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej • Amoksiklav, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Amoksiklav, (500 mg + 125 mg), tabletki powlekane • Amoksiklav, (875 mg + 125 mg), tabletki powlekane • Augmentin ES, (600 mg + 42,9 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Augmentin SR, 1000 mg + 62,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu • Augmentin, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Augmentin, 250 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Augmentin, 500 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Augmentin, 875 mg + 125, mg tabletki powlekane • Ramoclav, 875 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Taromentin, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Taromentin, 500 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Taromentin, 875 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Hiconcil combi, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 m • Amylan, tabl. powl., 500 + 125 mg, 875+125 mg 	Kandydoza skóry i błon śluzowych
Amoksylicyna	<ul style="list-style-type: none"> • AMOTAKS DIS, 500 mg, tabletki AMOTAKS DIS, 750 mg, tabletki AMOTAKS DIS, 1 g, tabletki • Amotaks, 1 g, tabletki • Amotaks, 500 mg, kapsułki twarde • Ospamox 500 mg, tabletki powlekane Ospamox 750 mg, tabletki powlekane Ospamox 1000 mg, tabletki powlekane • Ospamox, 500 mg, tabletki powlekane Ospamox, 750 mg, tabletki powlekane Ospamox, 1000 mg, tabletki powlekane • Ospamox, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml 	Nudności
Amoksylicyna + kwas klawulanowy	<ul style="list-style-type: none"> • Amoksiklav QUICKTAB 1000 mg (875 mg + 125 mg), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej/tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej • Amoksiklav QUICKTAB 625 mg (500 mg + 125 mg), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej/tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej • Amoksiklav, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Amoksiklav, (500 mg + 125 mg), tabletki powlekane • Amoksiklav, (875 mg + 125 mg), tabletki powlekane • Augmentin ES, (600 mg + 42,9 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Augmentin SR, 1000 mg + 62,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu • Augmentin, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Augmentin, 250 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Augmentin, 500 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Augmentin, 875 mg + 125, mg tabletki powlekane • Ramoclav, 875 mg + 125 mg, tabletki powlekane 	

	<ul style="list-style-type: none"> • Taromentin, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Taromentin, 500 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Taromentin, 875 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Hiconcil combi, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 m • Hiconcil combi, tabl. powl., 500+125 mg, 875+125 mg • Amylan, tabl. powl., 500 + 125 mg, 875+125 mg 	
Amoksylicyna + kwas klawulanowy	<ul style="list-style-type: none"> • Amoksiklav QUICKTAB 1000 mg (875 mg + 125 mg), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej/tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej • Amoksiklav QUICKTAB 625 mg (500 mg + 125 mg), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej/tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej • Amoksiklav, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Amoksiklav, (500 mg + 125 mg), tabletki powlekane • Amoksiklav, (875 mg + 125 mg), tabletki powlekane • Augmentin ES, (600 mg + 42,9 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Augmentin SR, 1000 mg + 62,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu • Augmentin, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Augmentin, 250 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Augmentin, 500 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Augmentin, 875 mg + 125, mg tabletki powlekane • Ramoclav, 875 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Taromentin, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Taromentin, 500 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Taromentin, 875 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Hiconcil combi, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 m • Hiconcil combi, tabl. powl., 500+125 mg, 875+125 mg • Amylan, tabl. powl., 500 + 125 mg, 875+125 mg 	Wymioty
Amoksylicyna	<ul style="list-style-type: none"> • Hiconcil, 250 mg, kapsułki twarde Hiconcil, 500 mg, kapsułki twarde • Hiconcil, 250 mg/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Ospamox 500 mg, tabletki powlekane Ospamox 750 mg, tabletki powlekane Ospamox 1000 mg, tabletki powlekane 	Reakcje skórne, takie jak osutka, świąd, pokrzywka
Amoksylicyna	<ul style="list-style-type: none"> • Amotaks, 1 g, tabletki • Amotaks, 500 mg, kapsułki twarde • Ospamox, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml • AMOTAKS DIS, 500 mg, tabletki AMOTAKS DIS, 750 mg, tabletki AMOTAKS DIS, 1 g, tabletki 	Wysypka skórna
bardzo często (≥ 1/10)		
Amoksylicyna + kwas klawulanowy	<ul style="list-style-type: none"> • Amoksiklav QUICKTAB 1000 mg (875 mg + 125 mg), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej/tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej • Amoksiklav QUICKTAB 625 mg (500 mg + 125 mg), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej/tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej • Amoksiklav, (500 mg + 125 mg), tabletki powlekane • Amoksiklav, (875 mg + 125 mg), tabletki powlekane • Augmentin SR, 1000 mg + 62,5 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu • Augmentin, 250 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Augmentin, 500 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Augmentin, 875 mg + 125, mg tabletki powlekane • Ramoclav, 875 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Taromentin, 500 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Taromentin, 875 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Hiconcil combi, tabl. powl., 500+125 mg, 875+125 mg • Amylan, tabl. powl., 500 + 125 mg, 875+125 mg 	Biegunka

Źródło ChPL Amoksiklav QUICKTAB, Amoks klav, Augmentin ES, Augmentin SR, Augmentin, Ramoclav, Taromentin, Hiconcil combi, Amylan, Hiconcil, Ospamox

Komunikaty bezpieczeństwa

W dniu 14.10.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: Amoxicillinum i Amoxicillinum + Acidum clavulanicum na stronach:

URPL

Na stronie URPL nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, które powinny zostać uwzględnione w niniejszym raporcie.

FDA

Na stronie FDA odnaleziono komunikat ze stycznia-marca 2019 dot. potencjalnych sygnałów poważnego ryzyka / nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa preparatów:

- Amoxil (amoksylicyna)
- Augmentin (amoksylicyna + kwas klawulanowy)
- Moxatag (amoksylicyna)
- Omeclamox-Oak (omeprazol, amoksylicyna, klarytromycyna)
- Prevpac (amoksylicyna, klarytromycyna, and lansoprazol)
- Produkty generyczne zawierające amoksylicynę, amoksylicynę i kwas klawulanowy, omeprazol, amoksylicynę i klarytromycynę oraz amoksylicynę, klarytromycynę i lansoprazol

FDA ocenia potrzebę podjęcia działań regulacyjnych ze względu na potencjalne ryzyko wystąpienia aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

<https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event-reporting-system> [data dostępu 14.10.2019].

EMA

Na stronie EMA odnaleziono komunikaty PRAC (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) z 9-12.01.2017 o nowych sygnałach pochodzących z systemów spontanicznego raportowania dotyczących reakcji polekowej (wysypka) z towarzyszącą eozynofilią (DRESS) powodowaną przez amoksylicynę.

Kolejny komunikat PRAC z dnia 2-5.05.2017 dotyczył wydania przez PRAC rekomendacji, iż po przeanalizowaniu dowodów przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny, na podstawie wszystkich przypadków pojawienia się zespołu DRESS spowodowanego przyjmowaniem preparatów zawierających amoksylicynę oraz dostępnych dowodów z raportów w EudraVigilance i dowodów dostępnych w literaturze, PRAC podjął decyzję, że podmiot odpowiedzialny dla produktu Amoksyl (amoksylicyna) powinien dostarczyć dodatkowe szczegółowe informacje dotyczące przypadków pojawienia się zespołu DRESS związanego z przyjmowaniem produktów zawierających amoksylicynę, wraz z dyskusją na temat ryzyka wystąpienia błędu protopatycznego, który może wystąpić, gdy amoksylicyna / amoksylicyna wraz z kwasem klawulanowym zostanie przypadkowo przepisana na wczesne objawy zespołu DRESS, który nie zostały jeszcze prawidłowo zdiagnozowany.

W raporcie z 3-6.07.2017 PRAC podjął decyzję, iż po rozważeniu dostępnych dowodów w systemie EudraVigilance i dowodów w piśmiennictwie MAHs (podmioty odpowiedzialne) za produkty lecznicze zawierające amoksylicynę powinny uaktualnić informację o produktach w celu uwzględnienia poważnych działań niepożądanych dotyczących skóry. Ponadto powinny dodać informację o sporadycznych śmiertelnych reakcjach nadwrażliwości w specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dotyczących stosowania leków, a także dodania zespołu DRESS do działań niepożądanych o bardzo rzadkiej częstotliwości do zaburzeń skórnych i tkanek podskórnych.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-january-2017_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-2-5-may-2017_en.pdf

https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-july-2017_en.pdf [data dostępu 14.10.2019].

3.2. Ograniczenia analizy klinicznej

Nie odnaleziono nowych przeglądów dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania Amoxicillinum i Amoxicillinum + Acidum clavulanicum we wskazaniu: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka.

4. Piśmiennictwo

Wytyczne kliniczne	
IDSA 2018	Randy A. Taplitz, Erin B. Kennedy, Eric J. Bow et al. Antimicrobial Prophylaxis for Adult Patients With Cancer-Related Immunosuppression: ASCO and IDSA Clinical Practice Guideline Update. <i>Journal of clinical oncology</i> , 36 (30): 20, 2018.
CPS 2018	Dorothy L. Moore. Infection prevention and control in paediatric office settings. <i>Paediatr Child Health</i> 2018, 23(8):e176–e190.
Pozostałe publikacje	
Opinia Rady Przejrzystości nr 329/2014 z dnia 14 listopada 2014 r	Opinia Rady Przejrzystości nr 329/2014 z dnia 14 listopada 2014 r. w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną amoxicillinum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
Opinia Rady Przejrzystości nr 330/2014 z dnia 14 listopada 2014	Opinia Rady Przejrzystości nr 330/2014 z dnia 14 listopada 2014 r. w sprawie zasadności finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne amoxicillinum + acidum clavulanicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
Opinia Rady Przejrzystości nr 335/2016 z dnia 21 listopada 2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 335/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną amoxicillinum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
Opinia Rady Przejrzystości nr 336/2016 z dnia 21 listopada 2016	Opinia Rady Przejrzystości nr 336/2016 z dnia 21 listopada 2016 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną amoxicillinum + acidum clavulanicum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
Raport nr: AOTM-OT-434-16/2014	Amoksylicyna, amoksylicyna + kwas klawulanowy we wskazaniu innym niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka.
Raport nr OT.434.57.2016	Amoksylicyna, amoksylicyna + kwas klawulanowy we wskazaniu innym niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka.
ChPL	Charakterystyka produktów leczniczych Amoks klav QUICKTAB, Amoks klav, Augmentin ES, Augmentin SR, Augmentin, Ramoclav, Taromentin, Hiconcil combi, Amylan, Hiconcil, Ospamox

5. Załączniki

5.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed dla wskazania zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka (data ostatniego wyszukiwania: 09.10.2019)

Search	Query	Items found
#23	Search (((((((("Amoxicillin"[Mesh]) OR (((((((((((Amoxicillin[Title/Abstract]) OR Amoxycillin[Title/Abstract]) OR Amoxicillin[Title/Abstract]) OR Hydroxyampicillin[Title/Abstract]) OR Amoxicilline[Title/Abstract]) OR Clamoxyl[Title/Abstract]) OR Penamox[Title/Abstract]) OR Polymox[Title/Abstract]) OR Trimox[Title/Abstract]) OR Wymox[Title/Abstract]) OR Actimoxi[Title/Abstract]) OR Amoxil[Title/Abstract]))) AND (((("prevention and control" [Subheading]) OR ((prevent*[Title/Abstract]) OR prophyla*[Title/Abstract]) OR contro*[Title/Abstract]))) AND (((("Infection"[Mesh]) OR Infection*[Title/Abstract]) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]) OR ((Immunolog*[Title/Abstract]) AND Deficien*[Title/Abstract]))) AND ("2016/10/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) AND (((((((metaanalysis[Title/Abstract]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))) AND ("0001/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) AND ("0001/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) OR (((((((("Amoxicillin"[Mesh]) OR (((((((((((Amoxicillin[Title/Abstract]) OR Amoxycillin[Title/Abstract]) OR Amoxicillin[Title/Abstract]) OR Hydroxyampicillin[Title/Abstract]) OR Amoxicilline[Title/Abstract]) OR Clamoxyl[Title/Abstract]) OR Penamox[Title/Abstract]) OR Polymox[Title/Abstract]) OR Trimox[Title/Abstract]) OR Wymox[Title/Abstract]) OR Actimoxi[Title/Abstract]) OR Amoxil[Title/Abstract]))) AND (((("prevention and control" [Subheading]) OR ((prevent*[Title/Abstract]) OR prophyla*[Title/Abstract]) OR contro*[Title/Abstract]))) AND (((("Infection"[Mesh]) OR Infection*[Title/Abstract]) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]) OR ((Immunolog*[Title/Abstract]) AND Deficien*[Title/Abstract]))) AND ("2016/10/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) AND (((((((systematic[Title]) AND ((Review[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type]))) AND ("0001/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) AND ("0001/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])))	12
#22	Search (((((((("Amoxicillin"[Mesh]) OR (((((((((((Amoxicillin[Title/Abstract]) OR Amoxycillin[Title/Abstract]) OR Amoxicillin[Title/Abstract]) OR Hydroxyampicillin[Title/Abstract]) OR Amoxicilline[Title/Abstract]) OR Clamoxyl[Title/Abstract]) OR Penamox[Title/Abstract]) OR Polymox[Title/Abstract]) OR Trimox[Title/Abstract]) OR Wymox[Title/Abstract]) OR Actimoxi[Title/Abstract]) OR Amoxil[Title/Abstract]))) AND (((("prevention and control" [Subheading]) OR ((prevent*[Title/Abstract]) OR prophyla*[Title/Abstract]) OR contro*[Title/Abstract]))) AND (((("Infection"[Mesh]) OR Infection*[Title/Abstract]) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]) OR ((Immunolog*[Title/Abstract]) AND Deficien*[Title/Abstract]))) AND ("2016/10/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) AND (((((((metaanalysis[Title/Abstract]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]))) AND ("0001/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])))	20
#21	Search (((((((("Amoxicillin"[Mesh]) OR (((((((((((Amoxicillin[Title/Abstract]) OR Amoxycillin[Title/Abstract]) OR Amoxicillin[Title/Abstract]) OR Hydroxyampicillin[Title/Abstract]) OR Amoxicilline[Title/Abstract]) OR Clamoxyl[Title/Abstract]) OR Penamox[Title/Abstract]) OR Polymox[Title/Abstract]) OR Trimox[Title/Abstract]) OR Wymox[Title/Abstract]) OR Actimoxi[Title/Abstract]) OR Amoxil[Title/Abstract]))) AND (((("prevention and control" [Subheading]) OR ((prevent*[Title/Abstract]) OR prophyla*[Title/Abstract]) OR contro*[Title/Abstract]))) AND (((("Infection"[Mesh]) OR Infection*[Title/Abstract]) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]) OR ((Immunolog*[Title/Abstract]) AND Deficien*[Title/Abstract]))) AND ("2016/10/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat]))) AND (((((((systematic[Title]) AND ((Review[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type]))) AND ("0001/01/01"[PDat] : "3000/12/31"[PDat])))	12
#20	Search (((((((metaanalysis[Title/Abstract]) OR Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type])))	160941
#19	Search (((((((systematic[Title]) AND ((Review[Title/Abstract]) OR "Review" [Publication Type])))	116001
#17	Search (((((((("Amoxicillin"[Mesh]) OR (((((((((((Amoxicillin[Title/Abstract]) OR Amoxycillin[Title/Abstract]) OR Amoxicillin[Title/Abstract]) OR Hydroxyampicillin[Title/Abstract]) OR Amoxicilline[Title/Abstract]) OR Clamoxyl[Title/Abstract]) OR Penamox[Title/Abstract]) OR Polymox[Title/Abstract]) OR Trimox[Title/Abstract]) OR Wymox[Title/Abstract]) OR Actimoxi[Title/Abstract]) OR Amoxil[Title/Abstract]))) AND (((("prevention and control" [Subheading]) OR ((prevent*[Title/Abstract]) OR prophyla*[Title/Abstract]) OR contro*[Title/Abstract]))) AND (((("Infection"[Mesh]) OR Infection*[Title/Abstract]) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]) OR ((Immunolog*[Title/Abstract]) AND Deficien*[Title/Abstract]))) Filters: Publication date from 2016/10/01	363
#16	Search (((((((("Amoxicillin"[Mesh]) OR (((((((((((Amoxicillin[Title/Abstract]) OR Amoxycillin[Title/Abstract]) OR Amoxicillin[Title/Abstract]) OR Hydroxyampicillin[Title/Abstract]) OR Amoxicilline[Title/Abstract]) OR Clamoxyl[Title/Abstract]) OR Penamox[Title/Abstract]) OR Polymox[Title/Abstract]) OR Trimox[Title/Abstract]) OR Wymox[Title/Abstract]) OR Actimoxi[Title/Abstract]) OR Amoxil[Title/Abstract]))) AND (((("prevention and control" [Subheading]) OR ((prevent*[Title/Abstract]) OR prophyla*[Title/Abstract]) OR contro*[Title/Abstract]))) AND (((("Infection"[Mesh]) OR Infection*[Title/Abstract]) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]) OR ((Immunolog*[Title/Abstract]) AND Deficien*[Title/Abstract])))	2718
#15	Search ((("Amoxicillin"[Mesh]) OR (((((((((((Amoxicillin[Title/Abstract]) OR Amoxycillin[Title/Abstract]) OR Amoxicillin[Title/Abstract]) OR Hydroxyampicillin[Title/Abstract]) OR Amoxicilline[Title/Abstract]) OR Clamoxyl[Title/Abstract]) OR Penamox[Title/Abstract]) OR Polymox[Title/Abstract]) OR Trimox[Title/Abstract]) OR Wymox[Title/Abstract]) OR Actimoxi[Title/Abstract]) OR Amoxil[Title/Abstract]))	20594

#12	Search (("prevention and control" [Subheading])) OR ((prevent*[Title/Abstract] OR prophyla*[Title/Abstract] OR contro*[Title/Abstract]))	5605930
#11	Search (prevent*[Title/Abstract] OR prophyla*[Title/Abstract] OR contro*[Title/Abstract])	4948006
#10	Search "prevention and control" [Subheading]	1244738
#8	Search (((("Infection"[Mesh]) OR Infection*[Title/Abstract]) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]) OR ((Immunolog*[Title/Abstract] AND Deficien*[Title/Abstract]))	1999551
#7	Search (Immunolog*[Title/Abstract] AND Deficien*[Title/Abstract])	9362
#6	Search "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]	318640
#4	Search Infection*[Title/Abstract]	1346364
#3	Search "Infection"[Mesh]	768176