



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

Raport nr OT.434.57.2016

Data ukończenia: 10 listopada 2016 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz skrótów

Agencja, AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

ANC - bezwzględna liczba neutrofilii

b.d. – brak danych

CD – cena detaliczna

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – ang. *confidence interval* – przedział ufności

DP – dopłata pacjenta

EMA – ang. *European Medicines Agency* – Europejska Agencja ds. Leków

FDA – ang. *Food and Drug Administration* – Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności

GVHD – ang. Graft-Versus-Host Disease

MD – ang. *mean difference* – średnia różnica

n – liczba osób w grupie

OR – ang. *odds ratio* – iloraz szans

p – poziom istotności statystycznej

p.c. – powierzchnia ciała

PO – poziom odpłatności

RCT - randomizowane badanie z próbą kontrolną

RR – ang. *relative risk*– ryzyko względne

RCT – ang. *randomized controlled trial* – randomizowane badanie kliniczne

r.ż. – rok życia

UCZ – urzędowa cena zbytu

URPL - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

WLF – wysokość limitu finansowania

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Problem zdrowotny.....	10
3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	15
3.1. Interwencja oceniana	15
3.2. Alternatywne technologie medyczne.....	23
4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	23
5. Opinie ekspertów.....	25
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	26
6.1. Analiza skuteczności klinicznej	26
6.1.1. Opis metodyki.....	26
6.1.2. Przeglądy systematyczne.....	26
6.2. Bezpieczeństwo stosowania	26
7. Wpływ na wydatki NFZ i pacjentów	31
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	31
7.2. Wydatki NFZ na finansowanie ocenianych technologii w Polsce	34
8. Podsumowanie	37
9. Załączniki	39
9.1. Wcześniejsze opracowania Agencji	39
9.2. Strategie wyszukiwania publikacji	39
9.3. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań	42
9.4. Publikacje wyłączone z analizy	43
10. Piśmiennictwo	43

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

2016-04-01

PLA.4600.207.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki dostępne w aptece na receptę stosowane we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją na podstawie art. 40 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.): zawierające substancje czynne:

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

Typ zlecenia: art. 31 n ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Wnioskowana technologia medyczna do finansowania we wskazaniu
(choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Tabela 1. Zestawienie leków zawierających amoksylicynę lub amoksylicynę + kwas klawulanowy na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia z dnia 25 października 2016 r.

Amoxicillinum we wskazaniu zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka		
Amotaks, tabl., 1 g	16 szt. (2 blist.po 8 szt.)	5909990691319
Amotaks, kaps. twarde, 500 mg	16 szt. (2 blist.po 8 szt.)	5909990691517
Amotaks, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml	60 ml (39,2 g)	5909990794379
Amotaks, kaps. twarde, 500 mg	20 kaps.	5909991089108
Amotaks, tabl., 1 g	20 tabl.	5909991089153
Amotaks DIS, tabl., 500 mg	16 szt. (2 blist.po 8 szt.)	5909991043520
Amotaks DIS, tabl., 750 mg	16 szt. (2 blist.po 8 szt.)	5909991043629
Amotaks DIS, tabl., 1 g	16 szt. (2 blist.po 8 szt.)	5909991043728
Amotaks Dis, tabl., 500 mg	20 tabl.	5909991089122
Amotaks Dis, tabl., 750 mg	20 tabl.	5909991089139
Amotaks Dis, tabl., 1 g	20 tabl.	5909991089146
Duomox, tabl., 250 mg	20 szt. (4 blist.po 5 szt.)	5909990063215
Duomox, tabl., 500 mg	20 szt. (4 blist.po 5 szt.)	5909990063314
Duomox, tabl., 1000 mg	20 szt. (4 blist.po 5 szt.)	5909990063413
Duomox, tabl., 375 mg	20 szt. (4 blist.po 5 szt.)	5909990328314
Duomox, tabl., 750 mg	20 szt. (4 blist.po 5 szt.)	5909990328413
Hiconcil, kaps. twarde, 250 mg	16 szt.	5909990066018
Hiconcil, kaps. twarde, 500 mg	16 szt.	5909990066117
Hiconcil, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	5909990083619
Ospamox, tabl. powl., 500 mg	16 szt.	5909990293124

Ospamox, tabl. powl., 750 mg	16 szt.	5909990293223
Ospamox, tabl. powl., 1000 mg	16 szt.	5909990293322
Ospamox 1000 mg, tabl., 1000 mg	20 tabl.	5909990778041
Ospamox 500 mg, tabl. powl., 500 mg	20 tabl.	5909990788453
Ospamox 750 mg, tabl. powl., 750 mg	20 tabl.	5909990788477
Ospamox, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	5909990781874
Amoxicillinum + Acidum clavulanicum we wskazaniu zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka		
Amoks klav, tabl. powl., 500+125 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909990081912
Amoks klav, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909990411115
Amoks klav, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	35 ml (8,75 g)	5909990894819
Amoks klav, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	70 ml (17,5 g)	5909990894826
Amoks klav, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	140 ml (35 g)	5909990894833
Amoks klav, tabl. powl., 875+125 mg	20 szt.	5909991012960
Amoks klav, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	5909991243319
Amoks klav, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	5909991250324
Amoks klav QUICKTAB 1000 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej/tab. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 875+125 mg	14 szt. (7 blist.po 2 szt.)	5909990649747
Amoks klav QUICKTAB 625 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej/tab. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 500+125 mg	14 szt. (7 blist.po 2 szt.)	5909990646906
Auglavin, tabl. powl., 500+125 mg	14 tabl.	5909990815623
Auglavin, tabl. powl., 875+125 mg	14 tabl.	5909990815883
Auglavin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	35 ml (but.)	5909991050443
Auglavin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	70 ml (but.)	5909991050467
Auglavin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	140 ml (but.)	5909991050665
Augmentin, tabl. powl., 250+125 mg	21 szt. (3 blist.po 7 szt.)	5909990064120
Augmentin, tabl. powl., 500+125 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909990368235
Augmentin, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	5909991209483
Augmentin, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	5909997230542
Augmentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	5,3 g proszku do sporządzenia 35 ml zawiesiny w 1 but.	5909990419319
Augmentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	10,6 g proszku do sporządzenia 70 ml zawiesiny w 1 but.	5909990419326
Augmentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	21 g proszku do sporządzenia 140 ml zawiesiny w 1 but.	5909990419333
Augmentin, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909990717521
Augmentin, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	5909997198385
Augmentin, tabl. powl., 500+125 mg	14 szt.	5909997199702
Augmentin, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	5909997217345
Augmentin, tabl. powl., 500+125 mg	14 szt.	5909997219684
Augmentin, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	5909997230740
Augmentin ES, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 600+42,9 mg/5 ml	50 ml	5909990614288
Augmentin ES, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 600+42,9 mg/5 ml	100 ml	5909990614318
Augmentin SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000+62,5 mg	28 szt. (7 blist.po 4 szt.)	5909990041985
Co-amoxiclav Bluefish, tabl. powl., 500+125 mg	14 szt.	5909990744800
Co-amoxiclav Bluefish, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	5909990744848
Forcid 1000, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 875+125 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909990219087
Forcid 312, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 250+62,5 mg	20 szt. (5 blist.po 4 szt.)	5909990968015
Forcid 625, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 500+125 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909990968114
Ramoclav, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	5909991042073
Ramoclav, tabl. powl., 875+125 mg	21 szt.	5909991042080
Taromentin, tabl. powl., 500 + 125 mg	21 szt. (3 blist.po 7 szt.)	5909990430611

Taromentin, tabl. powl., 500 + 125 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909990430628
Taromentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400 + 57 mg/5 ml	140 ml (25,2 g)	5909990793587
Taromentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400 + 57 mg/5 ml	35 ml (6,3 g)	5909990793594
Taromentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400 + 57 mg/5 ml	70 ml (12,6 g)	5909990793600
Taromentin, tabl. powl., 875 + 125 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909991087715

2. Problem decyzyjny

Dnia 01.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających oceniać zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Minister Zdrowia poprosił o uwzględnienie w materiałach analitycznych:

1. skuteczności klinicznej i praktycznej,
2. bezpieczeństwa stosowania,
3. relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
4. wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
5. istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.). Minister Zdrowia poprosił o przygotowanie ww. materiałów do 10 dnia każdego miesiąca poprzedzającego miesiąc, w którym będzie upływał termin obowiązywania decyzji o objęciu refundacją leków we wskazaniach pozarejestacyjnych w ramach wykazu *A1 Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*.

Jednocześnie Minister Zdrowia poinformował, że zgodnie z dotychczasową praktyką, zlecenia na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.) dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) na kolejne okresy dla poszczególnych leków (określonych kodami EAN) będą wysyłane do Agencji w miesiącu poprzedzającym miesiąc, w którym będzie upływał termin obowiązywania decyzji o objęciu refundacją leków we wskazaniach pozarejestacyjnych w ramach wykazu A.1. *Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*.

Z uwagi na fakt, że wskazane w Rozdziale 1. technologie medyczne w podobnym problemie decyzyjnym były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania - raportu nr AOTM-OT-434-16/2014, poprzez:

1. weryfikację informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych pod kątem ewentualnych zmian w zakresie zarejestrowanych wskazań;
2. przeprowadzenie wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej, mającego na celu identyfikację najbardziej aktualnych zaleceń oraz weryfikację istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach;
3. przeprowadzenie wyszukiwania mającego na celu identyfikację nowych dowodów naukowych w postaci przeglądów systematycznych – opublikowanych po dacie wyszukiwania na potrzeby ostatniej oceny danej technologii medycznej realizowanej przez Agencję;
4. aktualizację informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia.

W tabeli poniżej zawarto krótkie podsumowanie wyników ww. weryfikacji aktualności wcześniejszych opracowań:

Tabela 2. Podsumowanie wyników weryfikacji aktualności wcześniejszego opracowania Agencji

Weryfikacja informacji dotyczących ocenianych technologii medycznych względem aktualnych charakterystyk produktów leczniczych	W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych stwierdzono niewielkie zmiany w zakresie zarejestrowanych wskazań tych produktów i umieszczono je w niniejszym raporcie. Opisano również działania niepożądane występujące w najnowszych wersjach ChPL.
Przeprowadzenie wyszukiwania aktualnych wytycznych praktyki klinicznej	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 nowe wytyczne kliniczne (tj. opublikowane po 2014 r.) odnoszące się do wnioskowanych wskazań. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania wraz z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej opisano w rozdziale 4. niniejszego opracowania.
Przeprowadzenie wyszukiwania nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa danej technologii	W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dla wnioskowanych wskazań. Założenia strategii i wyniki wyszukiwania nowych dowodów naukowych opisano w rozdziale 6. niniejszego opracowania.
Aktualizacja informacji dotyczących wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	Oszacowanie wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych NFZ DGL dla wszystkich wskazań objętych refundacją opisano w rozdziale 7. niniejszego opracowania.

Dodatkowe uwagi

Dnia 07.11.2016 roku wpłynęło do Agencji pismo Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.570.2016.1.ISU), które na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536), w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.), zleca Radzie Przejrzystości przygotowanie opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w zakresie leków wymienionych w załączniku do pisma, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją, o których mowa w ustawie o refundacji. W załączniku ww. pisma wymieniono m.in. produkty lecznicze zawierające substancje czynne: Amoksylicyna i Amoksylicyna + kwas klawulanowy, do oceny we wskazaniu pozarejestryjnym: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka.

Osiem produktów leczniczych wymienionych w załączniku do pisma PLA.4600.570.2016.1.ISU znajduje się w Obwieszczeniu MZ z 25.10.2016 r. ale nie posiadają one wskazań innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, produkty te były natomiast wymienione w załączniku do pisma Ministra Zdrowia znak: PLA.4600.570.2016.1.ISU we wskazaniu objętym zleceniem. Produkty te zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu. Jednocześnie w załączniku do pisma Ministra Zdrowia znak: PLA.4600.570.2016.1.ISU nie wymieniono produktu leczniczego, Augmentin, tabl. powł., 875+125 mg, 14 tabl., 5909997233642 który był wymieniony w załączniku do poprzedniego pisma Ministra (znak: PLA.4600.207.2016.1.ISU) a nie znajduje się w najnowszym Obwieszczeniu MZ z 25.10.2016 r. Zatem tego produktu leczniczego nie uwzględniono w niniejszym opracowaniu.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Niedobory odporności to stany chorobowe związane z niewydolnością układu immunologicznego.

Klasyfikacja

Ze względu na etiopatogenezę niedobory odporności dzieli się na:

- 1) pierwotne (wrodzone) - przyczyną jest uwarunkowany genetycznie defekt układu immunologicznego
- 2) wtórne (nabyte) - spowodowane działaniem czynników zewnętrznych lub chorobą.

Epidemiologia

- ❖ Pierwotne niedobory odporności

Są chorobami rzadko występującymi. Pojawiają się wśród niemowląt i dzieci ze średnią częstością 1/10 000 urodzeń. W Polsce ~50% stanowią niedobory odporności związane z zaburzoną produkcją przeciwciał, 30% - zaburzenia odpowiedzi komórkowej, 10% - zaburzenia fagocytozy, 3% - niedobory dopełniacza; pozostałe (m.in. zaburzenia struktury nabłonków, uszkodzenia skóry, upośledzenie syntezy interferonów) są bardzo rzadkie.

- ❖ Wtórne niedobory odporności

Częstość występowania zależy od choroby podstawowej.

Etiologia i patogenez

- ❖ Pierwotne niedobory odporności

Opisano ponad 100 różnych zaburzeń genetycznych prowadzących do niewydolności mechanizmów odpornościowych i będących przyczyną określonych jednostek chorobowych; przyczyny niektórych nie są jeszcze poznane.

- ❖ Wtórne niedobory odporności

Tabela 3 Główne przyczyny wtórnych niedoborów odporności

Leczenie immunosupresyjne	leczenie cytostatyczne nowotworów (w tym chemioterapia mieloablacyjna przed przeszczepieniem komórek krwiotwórczych)
	radioterapia nowotworów
	leczenie chorób z autoimmunizacji
	profilaktyka lub leczenie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi po przeszczepie komórek krwiotwórczych
Zakażenia	leczenie odrzucenia przeszczepu narządu litego
	HIV
	odra
	wirusem opryszczki (HSV)
Nowotwory	bakteryjne (w tym prątkami) i pasożytnicze (zimnica)
	przewlekła białaczka limfocytowa
	chłoniak Hodgkina (ziarnica złośliwa)
	gammopatie monoklonalne
Zaburzenia metaboliczne w przebiegu	nowotwory narządów litych
	cukrzyca
	niewydolności nerek
	niewydolności wątroby
Choroby z autoimmunizacji	niedożywienia
	toczeń rumieniowaty układowy
	reumatoidalne zapalenie stawów
Oparzenia	zespół Felty'ego
	-
Czynniki środowiskowe	promieniowanie jonizujące
	związki chemiczne
Inne	cięża
	stres
	brak śledziona lub upośledzenie jej funkcji
	marskość wątroby
	starzenie się

Niedobór ma najczęściej charakter mieszany - dotyczy zarówno odpowiedzi swoistej (humoralnej i komórkowej), jak i nieswoistej (np. zaburzenia układu dopełniacza). W chorobach nowotworowych układu krwiotwórczego objawy niedoborów immunologicznych narastają na skutek:

- wypierania prawidłowych komórek układu odpornościowego przez komórki nowotworowe
- wydzielania czynników immunosupresyjnych przez komórki nowotworowe
- stosowania leczenia immunosupresyjnego (chemioterapii i radioterapii).

Obraz kliniczny

Zmniejszona odporność objawia się klinicznie pod postacią częstych, przewlekłych i nawracających zakażeń lub rzadziej autoimmunizacji. Charakterystyczne cechy tych zakażeń:

- ciężki i długotrwały przebieg
- oporność na antybiotykoterapię
- czynnikami etiologicznymi bywają drobnoustroje, które w warunkach prawidłowej odporności rzadko wywołują zakażenie, np. *Mycobacterium avium*, *Cryptosporidium parvum*, CMV (wirus cytomegalii) czy *Candida albicans*. Często przebieg zakażenia wywołanego przez te drobnoustroje jest nietypowy, a rozpoznanie dodatkowo utrudniają fałszywie ujemne wyniki badań serologicznych.

Często występują reakcje alergiczne na antybiotyki i alergeny pokarmowe. Po alogenicznym przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (alo-HCT) reakcje alergiczne występują prawdopodobnie wskutek zwiększonego stężenia IgE we krwi w czasie reakcji przeszczep przeciw biorcy (*graft-versus-host disease* - GvHD) w związku z niedoborem limfocytów T lub cytokin niezbędnych do zahamowania syntezy IgE. Podobnie u chorych na AIDS obserwuje się zwiększone stężenie IgE oraz IgE-zależną nadwrażliwość na leki i skłonność do reakcji alergicznych związanej z utratą funkcji limfocytów T.

Pierwotne niedobory odporności

Poniżej przedstawiono przykłady typowych manifestacji klinicznych pierwotnych niedoborów odporności.

Tabela 4 Przykłady typowych manifestacji klinicznych pierwotnych niedoborów odporności

Pierwotne niedobory odporności	Typowe objawy
niedobory odporności humoralnej	
CVID	nawracające zakażenia zatok przynosowych i płuc, wywołane bakteriami otoczkowymi
hipogammaglobulinemia	
niedobory odporności komórkowej	
zaburzenia osi IL-12/IFN-gamma	zakażenia prątkami nietypowymi (<i>Mycobacterium avium</i> , <i>Mycobacterium intracellulare</i>) i wywołane przez pałeczki <i>Salmonella</i>
przewlekła kandydoza skórno-słuzówkowa (CMCC)	kandydoza skórno-słuzówkowa z endokrynopatią z autoimmunizacji
defekty złożone	
SCID	upośledzenie wzrostu u dzieci, biegunka, zakażenia oportunistyczne, zaczerwienie skóry
zespół Wiskotta i Aldricha	skaza krwotoczna małopłytkowa (krwawienia i podbiegnięcia krwawe), wyprysk na skórze, nawracające zakażenia wywołane bakteriami otoczkowymi
zespół ataksja-teleangiektazja	nawracające zakażenia zatok przynosowych i płuc, ataksja mózdkowa, teleangiektazje w okolicy skóry i oczu, występowanie różnych nowotworów
zespół DiGeorge'a	napady hipokalcemii spowodowane niedoczynnością przytarczyc, wady serca (najczęściej tetralogia Fallota, transpozycja aorty - odejście z prawej komory), wady rozwojowe twarzoczaszki, nawracające zakażenia
niedobór liganda CD40	nawracające, ciężkie zakażenia bakteriami ropotwórczymi (także oportunistyczne)
defekty komórek fagocytujących	
przewlekła choroba ziarniniakowa	zakażenia o etiologii bakteryjnej i grzybiczej przebiegające z tworzeniem ropni i ziarniaków
zespół Chediaka i Higashiego	albinizm, łatwe siniaczenie się, neutropatia obwodowa, powiększenie wątroby i śledziony, niekiedy też węzłów chłonnych, nawracające zakażenia bakteryjne i grzybicze (z tego powodu większość chorych umiera we wczesnym dzieciństwie)
niedobór cząsteczek adhezyjnych	nawracające, ciężkie zakażenia bakteryjne i grzybicze, opóźnione oddzielenie się pępowiny, upośledzone gojenie ran
zespół hiper-IgE	przewlekłe zakażenia skóry, nawracające ciężkie zakażenia płuc, łamliwość kości, upośledzenie rozwoju zębów mlecznych
zespół leniwych leukocytów	upośledzenie chemotaksji i neutropenia objawiające się nawracającymi, ciężkimi zakażeniami bakteryjnymi i grzybiczymi
niedobory składników dopełniacza	
niedobór składowych wczesnej fazy aktywacji	choroby z autoimmunizacji i zakażenia bakteryjne

Pierwotne niedobory odporności	Typowe objawy
drogi klasycznej	
niedobór składowych późnej fazy aktywacji drogi klasycznej	zakażenia Neisseria
niedobór składowej C3 i składowych regulatorowych	nawracające zakażenia wywołane bakteriami otoczkowymi
CVID - pospolity zmienny niedobór odporności, SCID - ciężki złożony niedobór odporności sprzężony z chromosomem X	

Tabela 5 Podział pierwotnych niedoborów odporności

Niedobory odporności humoralnej (z zaburzeniem syntezy przeciwciał)
znany defekt genetyczny
wrodzona agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X (agammaglobulinemia Brutona, XLA)
agammaglobulinemia autosomalna recesywna
zespół hiper-IgM autosomalny recesywny (niesprzężony z chromosomem X)
późno ujawniająca się hipogammaglobulinemia
zespół upośledzonej odporności, zaburzeń rozwoju twarzoczaszki i niestabilności centromerów (zespół ICF, ang. immunodeficiency, centromeric instability, facial anomalies)
nieznany defekt genetyczny
pospolity zmienny niedobór odporności (ang. common variable immunodeficiency - CVID)
niedobór IgA (ang. selective IgA deficiency - SIGAD) - defekt różnicowania - limfocytów B w komórki IgA+
niedobór podklas IgG (ang. IgG subclass deficiency - IGGSD)
niedobór przeciwciał swoistych z prawidłowym stężeniem immunoglobulin (ang. specific antibody deficiency - SAD)
przejściowa hipogammaglobulinemia niemowląt (ang. transient hypogammaglobulinemia of infancy - THI)
hipogammaglobulinemia
Niedobory odporności komórkowej
znany defekt genetyczny
zaburzenia osi IL-12/IFN-gamma (np. defekt receptora alfa lub beta IFN-gamma, defekt receptora beta1 IL-12)
przewlekła kandydoza skórno-słuzówkowa (ang. chronic mucocutaneous candidiasis - CMCC)
niedobór naturalnych komórek cytotoksycznych NK(CD16)
nieznany defekt genetyczny
samoistny niedobór limfocytów CD4 (ang. idiopathic CD4 lymphocytopenia - ICD4L)
przewlekła kandydoza skórno-słuzówkowa o nieznanym przyczynie
niedobór naturalnych komórek cytotoksycznych (NK) o nieznanym przyczynie
niespecyficzny niedobór odporności komórkowej
Złożone niedobory odporności
znany defekt genetyczny
ciężki złożony niedobór odporności sprzężony z chromosomem X (ang. severe combined immunodeficiency - SCID)
zespół Wiskotta i Aldricha
zespół ataksja-teleangiectazja
zespół DiGeorg'a (hipoplazja grasicy)
zespół hiper-IgM
zespół limfoproliferacyjny sprzężony z chromosomem X (ang. X-linked lymphoproliferative disease - XLP)
zespół WHIM (a)
zespół leniwych leukocytów
zaburzenia regulacji czynnika transkrypcyjnego kB (NFkB)
niedobór kaspazy 8
nieznany defekt genetyczny
ciężki złożony niedobór odporności o nieznanym przyczynie
Defekty komórek fagocytujących
znany defekt genetyczny
przewlekła choroba ziarniniakowa (ang. chronic granulomatous disease - CGD; upośledzenie zdolności do wewnątrzkomórkowego zabijania drobnoustrojów)
zespół Chediaka i Higashiego (zaburzenia formowania lizosomów)
zespół Griscellego
niedobór cząsteczek adhezyjnych (ang. leukocyte adhesion deficiency - LAD)

niedobór specyficznych ziarnistości neutrofilów (niedobór mieloperoksydazy w ziarnistościach pierwotnych)
zespół Kostmanna (wrodzona cykliczna lub przewlekła neutropenia - zahamowanie dojrzewania granulocytów na poziomie promielocyta)
neutropenia sprzężona z chromosomem X wywołana mutacją genu WASP (ang. Wiskott-Aldrich syndrome protein)
nieznany defekt genetyczny
zespół hiper-IgE (ang. hiper-IgE syndrome - HIES)
niedobory składowych dopełniacza
zespół sHwachmana
zespół Bartha
(a) - warts (brodawki), hipogammaglobulinemia, infection (zakażenia), myelokathexis (choroba dziedziczona autosomalnie dominująco, z neutropenią i limfopenią oraz towarzyszącym obrazem bogatokomórkowym szpiku)
IFN-gamma - interferon gamma; IL - interleukina; MHC - główny układ antygenów zgodności tkankowej

Wtórne niedobory odporności

Wtórne niedobory odporności z przewagą niedoboru odporności humoralnej

1) nawracające zakażenia zatok przynosowych i płuc wywołane przez bakterie ropotwórcze, takie jak *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*. Eliminacja z ustroju tych żyjących pozakomórkowo bakterii zależy od immunocytozy, do której oprócz granulocytów i makrofagów potrzebne są immunoglobuliny. Tłumaczy to także częstsze zakażenia tymi bakteriami u chorych z neutropenią (brak fagocytów).

2) wielokrotne zakażenia tymi samymi wirusami, np. wirusem odry lub wirusem ospy wietrznej i półpaśca, pomimo prawidłowej odpowiedzi na zakażenia wirusowe, które przebiegają tak jak u osób zdrowych

3) częste biegunki, wywołane u dorosłych nosicielstwem *Giardia lamblia*

4) przewlekłe zapalenia ucha środkowego, rzadko występujące u zdrowych dorosłych

Przykład: szpiczak plazmocytowy. U >25% chorych występują nawracające zakażenia bakteryjne, najczęściej zapalenia płuc wywołane przez *S. pneumoniae*, *S. aureus* i *Klebsiella pneumoniae*, oraz zakażenia dróg moczowych wywołane przez *Escherichia coli* i inne pałeczki Gram-ujemne, wskutek dużej ilości białka monoklonalnego w moczu. Upośledzenie odporności, głównie humoralnej, wynika ze zmniejszonego wydzielania prawidłowych immunoglobulin poliklonalnych oraz z ich wzmożonego rozpadu (okres półtrwania IgG jest znacznie krótszy niż u osób zdrowych). Dodatkową przyczyną upośledzenia odporności jest zmniejszenie liczby limfocytów pomocniczych CD4+ i zawartości lizozymu w granulocytach.

Wtórne niedobory odporności z przewagą niedoboru odporności komórkowej

Często występują nawracające zakażenia skóry, przebiegające z wytwarzaniem ropni (zaburzenia czynności granulocytów), ciężkie zakażenia o etiologii wirusowej i grzybiczej, zapalenia płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*).

Przykład: chłoniak Hodgkina. Częściej występują zakażenia wirusowe (np. półpasiec), nie stwierdzono zwiększenia częstości zakażeń oportunistycznych. Zaburzenie odporności komórkowej przejawia się anergią w testach skórnych, spowodowaną zwiększonym odsetkiem limfocytów T supresorowych CD8+ i zmniejszonym odsetkiem limfocytów T pomocniczych CD4+. Odpowiedź humoralna jest prawidłowa. Anergia na antygeny, z którymi chory miał kontakt, ustępuje po uzyskaniu remisji chłoniaka, u większości chorych pozostaje jednak anergia na nowe antygeny.

Wtórne defekty komórek fagocytujących

Stany, w których występują zaburzenia chemotaksji, fagocytozy i zabijania bakterii przez neutrofile:

1) reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumienowaty układowy

2) marskość wątroby

3) gammopatie monoklonalne

4) oparzenia

5) ciężkie zakażenia

6) zaburzenia metaboliczne - kwasica cukrzycowa, zła kontrola glikemii u chorych na cukrzycę, mocznica

7) zespoły mieloproliferacyjne

8) leki - np. glikokortykosteroidy, aminy katecholowe, prostaglandyny, tetracykliny, chloramfenikol.

Niedobór mieloperoksydazy w ziarnistościach pierwotnych neutrofilów towarzyszy ostrej białaczce szpikowej (20-60%), przewlekłej białaczce szpikowej w fazie akceleracji i przełomu blastycznego, zespołom mielodysplastycznym, chłoniakowi Hodgkina, zatruciu łożem, ciąży. Zaburzenie rzadko prowadzi do zakażeń bakteryjnych dzięki kompensacyjnemu zwiększeniu przemian tlenowych w neutrofilach, opisywano natomiast przypadki uogólnionej kandydozy.

Tabela 6 Przyczyny nabytego zmniejszenia liczby leukocytów we krwi obwodowej

Objaw hematologiczny	Przyczyny
leukopenia (<4000/ul)	niemal zawsze skutek neutropenii
neutropenia (<1500/ul)	niedokrwistość aplastyczna, ostre białaczki, zespoły mielodysplastyczne (najczęściej pancytopenia zakażenia - szczególnie po zakażeniach wirusowych (grypa, HIV, wirusowe zapalenie wątroby) lub po spesie bakteryjnej)
	układowe choroby tkanki łącznej
	powiększenie śledziony (zespół Felty'ego)
	leki - cytostatyki, leki tyreostatyczne, przeciwpadaczkowe, psychotropowe (fenotiazyny), przeciwbakteryjne (kotrimoksazol), sole złota
	wrodzone (neutropenia cykliczna, zespoły: Kostmanna, Shwachmana i Diamonda, Oski, Chediaka i Higashiego)
limfopenia (<1000/ul)	układowe choroby tkanki łącznej
	zakażenia wirusowe (HIV)
	niewydolność nerek, wątroby
	sarkoidoza
	zespół Cushinga
	po leczeniu glikokortykosteroidami
	wrodzone niedobory odporności (agammaglobulinemia, zespół DiGeorge'a)
monocytopenia (<200/ul)	układowe choroby tkanki łącznej
	białaczka włochatokomórkowa
	po leczeniu kortykosteroidami, cytostatykami
eozytopenia (<50/ul)	stres (wysiłek fizyczny, urazy, oparzenia, zabiegi chirurgiczne)
	po leczeniu glikokortykosteroidami
bazocytopenia (<100/ul)	nadczynność tarczycy
	zespół Cushinga
	polekowe (po leczeniu glikokortykosteroidami i progesteronem)

Wtórne złożone niedobory odporności

Charakteryzują się występowaniem nawracających lub przedłużających się zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych i pasożytniczych.

Przykład: przewlekła białaczka limfocytowa B-komórkowa. Zaburzenia odporności humoralnej są spowodowane hipogammaglobulinemią, która pogłębia się wraz z rozwojem choroby; upośledzenie odporności komórkowej jest związane z zaburzeniami limfocytów T; występują też zaburzenia autoimmunizacyjne, będące przyczyną cytopenii.

Źródło: raport AOTM-OT-434-16/2014

3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

3.1. Interwencja oceniana

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje odnośnie poszczególnych substancji czynnych będących przedmiotem zlecenia.

Amoxicillinum we wskazaniu zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka		
Amotaks, tabl., 1 g	16 szt. (2 blist.po 8 szt.)	5909990691319
Amotaks, kaps. twarde, 500 mg	16 szt. (2 blist.po 8 szt.)	5909990691517
Amotaks, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml	60 ml (39,2 g)	5909990794379
Amotaks, kaps. twarde, 500 mg	20 kaps.	5909991089108
Amotaks, tabl., 1 g	20 tabl.	5909991089153
Amotaks DIS, tabl., 500 mg	16 szt. (2 blist.po 8 szt.)	5909991043520
Amotaks DIS, tabl., 750 mg	16 szt. (2 blist.po 8 szt.)	5909991043629
Amotaks DIS, tabl., 1 g	16 szt. (2 blist.po 8 szt.)	5909991043728
Amotaks Dis, tabl., 500 mg	20 tabl.	5909991089122
Amotaks Dis, tabl., 750 mg	20 tabl.	5909991089139
Amotaks Dis, tabl., 1 g	20 tabl.	5909991089146
Duomox, tabl., 250 mg	20 szt. (4 blist.po 5 szt.)	5909990063215
Duomox, tabl., 500 mg	20 szt. (4 blist.po 5 szt.)	5909990063314
Duomox, tabl., 1000 mg	20 szt. (4 blist.po 5 szt.)	5909990063413
Duomox, tabl., 375 mg	20 szt. (4 blist.po 5 szt.)	5909990328314
Duomox, tabl., 750 mg	20 szt. (4 blist.po 5 szt.)	5909990328413
Hiconcil, kaps. twarde, 250 mg	16 szt.	5909990066018
Hiconcil, kaps. twarde, 500 mg	16 szt.	5909990066117
Hiconcil, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	5909990083619
Ospamox, tabl. powl., 500 mg	16 szt.	5909990293124
Ospamox, tabl. powl., 750 mg	16 szt.	5909990293223
Ospamox, tabl. powl., 1000 mg	16 szt.	5909990293322
Ospamox 1000 mg, tabl., 1000 mg	20 tabl.	5909990778041
Ospamox 500 mg, tabl. powl., 500 mg	20 tabl.	5909990788453
Ospamox 750 mg, tabl. powl., 750 mg	20 tabl.	5909990788477
Ospamox, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	5909990781874
Amoxicillinum + Acidum clavulanicum we wskazaniu zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka		
Amoksiklav, tabl. powl., 500+125 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909990081912
Amoksiklav, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909990411115
Amoksiklav, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	35 ml (8,75 g)	5909990894819
Amoksiklav, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	70 ml (17,5 g)	5909990894826
Amoksiklav, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	140 ml (35 g)	5909990894833
Amoksiklav, tabl. powl., 875+125 mg	20 szt.	5909991012960
Amoksiklav, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	5909991243319
Amoksiklav, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	5909991250324
Amoksiklav QUICKTAB 1000 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej/tab. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 875+125 mg	14 szt. (7 blist.po 2 szt.)	5909990649747
Amoksiklav QUICKTAB 625 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej/tab. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 500+125 mg	14 szt. (7 blist.po 2 szt.)	5909990646906
Auglavin, tabl. powl., 500+125 mg	14 tabl.	5909990815623
Auglavin, tabl. powl., 875+125 mg	14 tabl.	5909990815883
Auglavin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	35 ml (but.)	5909991050443
Auglavin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	70 ml (but.)	5909991050467
Auglavin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	140 ml (but.)	5909991050665
Augmentin, tabl. powl., 250+125 mg	21 szt. (3 blist.po 7 szt.)	5909990064120

Augmentin, tabl. powl., 500+125 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909990368235
Augmentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	5,3 g proszku do sporządzenia 35 ml zawiesiny w 1 but.	5909990419319
Augmentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	10,6 g proszku do sporządzenia 70 ml zawiesiny w 1 but.	5909990419326
Augmentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	21 g proszku do sporządzenia 140 ml zawiesiny w 1 but.	5909990419333
Augmentin, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909990717521
Augmentin, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	5909997198385
Augmentin, tabl. powl., 500+125 mg	14 szt.	5909997199702
Augmentin, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	5909997217345
Augmentin, tabl. powl., 500+125 mg	14 szt.	5909997219684
Augmentin, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	5909997230740
Augmentin, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	5909991209483
Augmentin, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	5909997230542
Augmentin ES, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 600+42,9 mg/5 ml	50 ml	5909990614288
Augmentin ES, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 600+42,9 mg/5 ml	100 ml	5909990614318
Augmentin SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000+62,5 mg	28 szt. (7 blist.po 4 szt.)	5909990041985
Co-amoxiclav Bluefish, tabl. powl., 500+125 mg	14 szt.	5909990744800
Co-amoxiclav Bluefish, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	5909990744848
Forcid 1000, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 875+125 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909990219087
Forcid 312, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 250+62,5 mg	20 szt. (5 blist.po 4 szt.)	5909990968015
Forcid 625, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 500+125 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909990968114
Ramoclav, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	5909991042073
Ramoclav, tabl. powl., 875+125 mg	21 szt.	5909991042080
Taromentin, tabl. powl., 500 + 125 mg	21 szt. (3 blist.po 7 szt.)	5909990430611
Taromentin, tabl. powl., 500 + 125 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909990430628
Taromentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400 + 57 mg/5 ml	140 ml (25,2 g)	5909990793587
Taromentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400 + 57 mg/5 ml	35 ml (6,3 g)	5909990793594
Taromentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400 + 57 mg/5 ml	70 ml (12,6 g)	5909990793600
Taromentin, tabl. powl., 875 + 125 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909991087715

Tabela 7. Oceniane interwencje

Substancja	Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna	Mechanizm działania
Amoksylicyna	J01CA04	antybiotyki beta-laktamowe; penicyliny o rozszerzonym spektrum działania	Amoksylicyna jest penicyliną aminobenzylową, która wykazuje działanie bakteriobójcze w wyniku hamowania syntezy ściany komórki bakteryjnej. Bakterie mogą być odporne na amoksylicynę w wyniku wytwarzania beta-laktamaz hydrolizujących aminopenicyliny, zmiany białek wiążących penicyliny, nieprzepuszczalności dla antybiotyku lub istnienia mechanizmów usuwających antybiotyki z komórki. Jeden lub więcej z tych mechanizmów może występować w tym samym organizmie, co prowadzi do zmiennej i nieprzewidywalnej oporności krzyżowej na inne antybiotyki beta-laktamowe oraz leki przeciwbakteryjne z innych grup. Rozpowszechnienie oporności wybranego gatunku drobnoustroju może się różnić w zależności od lokalizacji geograficznej i czasu. Do oceny oporności konieczne są dane lokalne, zwłaszcza w przypadku leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność leku (przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń) może budzić wątpliwości, należy zasięgnąć porady specjalisty.
Amoksylicyna + kwas klawulanowy	J01CR02	Preparaty złożone zawierające penicyliny, w tym zawierające inhibitory beta-laktamazy	Amoksylicyna jest półsyntetyczną penicyliną (antybiotyk beta-laktamowy, która hamuje jednego lub więcej enzymów (często zwanych białkami wiążącymi penicylinę, PBP – ang. Penicillin-binding proteins) w szlaku biosyntezy bakteryjnego peptydoglikanu, stanowiącego integralny element strukturalny ściany komórkowej bakterii. Zahamowanie syntezy peptydoglikanu prowadzi do osłabienia ściany komórki, po czym następuje zazwyczaj liza komórki i śmierć bakterii. Amoksylicyna jest podatna na rozkład beta-laktamazy wytwarzane przez odporne bakterie, dlatego zakres działania samej amoksylicyny nie

		obejmuje organizmów wytwarzających te enzymy. Kwas klawulanowy jest związkiem beta-laktamowym o budowie podobnej do penicylin. Unieczynnia niektóre beta-laktamazy, zapobiegając w ten sposób unieczynnieniu amoksylicyny. Sam kwas klawulanowy nie wykazuje znaczącego klinicznie działania przeciwbakteryjnego.
--	--	---

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące wszystkich zarejestrowanych wskazań z Charakterystyk Produktów Leczniczych ocenianych produktów leczniczych.

Nazwa, postać i dawka leku	kod EAN	Wskazania zarejestrowane	Wg ChPL sprawdzono pod względem merytorycznym/data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL
Substancja czynna: amoksylicyna			
Amotaks DIS, tabl., 1 g	5909991 043728	Amotaks wskazany jest do leczenia następujących zakażeń u dzieci i dorosłych:	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12154
Amotaks, kaps. twarde, 500 mg	5909990 691517	<ul style="list-style-type: none"> • ostre bakteryjne zapalenie zatok • ostre zapalenie ucha środkowego 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=530
Amotaks, kaps. twarde, 500 mg	5909991 089108	<ul style="list-style-type: none"> • ostre paciorkowcowe zapalenie migdałków i zapalenie gardła 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=530
Amotaks, tabl., 1 g	5909990 691319	<ul style="list-style-type: none"> • zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli • pozaszpitalne zapalenie płuc 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=531
Amotaks, tabl., 1 g	5909991 089153	<ul style="list-style-type: none"> • ostre zapalenie pęcherza moczowego • bezobjawowy bakteriomocz w okresie ciąży • ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek • dur brzuszny i dur rzekomy • ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej • zakażenia związane z protezowaniem stawów • eradykacja <i>Helicobacter pylori</i> • choroba z Lyme <p>Amotaks jest również wskazany w zapobieganiu zapaleniu wsierdza. Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.</p>	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=531
Hiconcil, kaps. twarde, 250 mg	5909990 066018	Hiconcil wskazany jest do leczenia następujących zakażeń u dzieci i dorosłych:	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2895
Hiconcil, kaps. twarde, 500 mg	5909990 066117	<ul style="list-style-type: none"> • ostre bakteryjne zapalenie zatok; • ostre zapalenie ucha środkowego; 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2896
Hiconcil, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg/5 ml	5909990 083619	<ul style="list-style-type: none"> • ostre paciorkowcowe zapalenie migdałków i zapalenie gardła; • zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli; • pozaszpitalne zapalenie płuc; • ostre zapalenie pęcherza moczowego; • bezobjawowy bakteriomocz w okresie ciąży; • ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek; • dur brzuszny i dur rzekomy; • ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej; • zakażenia związane z protezowaniem stawów; • eradykacja <i>Helicobacter pylori</i>; • choroba z Lyme. <p>Hiconcil jest również wskazany w zapobieganiu zapaleniu wsierdza. Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.</p>	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2898
Ospamox, tabl. powl., 1000 mg	5909990 293322	Leczenie następujących zakażeń u dzieci i dorosłych:	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4997
Ospamox, tabl. powl., 500 mg	5909990 293124	<ul style="list-style-type: none"> • ostre bakteryjne zapalenie zatok • ostre zapalenie ucha środkowego • ostre paciorkowcowe zapalenie migdałków i zapalenie gardła 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4995
Ospamox, tabl. powl., 750 mg	5909990 293223	<ul style="list-style-type: none"> • zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli • pozaszpitalne zapalenie płuc • ostre zapalenie pęcherza moczowego 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4996

		<ul style="list-style-type: none"> • bezobjawowy bakteriomocz w okresie ciąży • ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek • dur brzuszny i dur rzekomy • ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej • zakażenia związane z protezowaniem stawów • eradykacja <i>Helicobacter pylori</i> • choroba z Lyme. <p>Amoksylicyna jest również wskazana w zapobieganiu zapaleniu wsierdza.</p> <p>Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.</p>	
Ospamox 1000 mg, tabl., 1000 mg	5909990 778041	Produkt leczniczy Ospamox jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych i dzieci:	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22646
Ospamox 500 mg, tabl. powl., 500 mg	5909990 788453	<ul style="list-style-type: none"> • ostre bakteryjne zapalenie zatok • ostre zapalenie ucha środkowego 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22903
Ospamox 750 mg, tabl. powl., 750 mg	5909990 788477	<ul style="list-style-type: none"> • ostre paciorkowcowe zapalenie migdałków i zapalenie gardła • zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli • pozaszpitalne zapalenie płuc • ostre zapalenie pęcherza moczowego • bezobjawowy bakteriomocz w okresie ciąży • ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek • dur brzuszny i dur rzekomy • ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej • zakażenia związane z protezowaniem stawów • eradykacja <i>Helicobacter pylori</i> • choroba z Lyme <p>Produkt leczniczy Ospamox jest również wskazany w zapobieganiu zapalenia wsierdza.</p> <p>Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.</p>	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=22904
Ospamox, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml	5909990 781874	<p>Amoksylicyna jest wskazana w leczeniu następujących zakażeń bakteryjnych, wywołanych przez wrażliwe na amoksylicynę bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zakażenia górnych dróg oddechowych: ostre zapalenie ucha środkowego, ostre zapalenie zatok (odpowiednio rozpoznane) oraz zapalenie migdałków podniebiennych, w którym udokumentowano, że jest wywołane przez paciorkowce beta-hemolizujące z grupy A; • Zakażenia dolnych dróg oddechowych: zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, pozaszpitalne zapalenie płuc; • Zakażenia dolnych dróg moczowych: zapalenie pęcherza moczowego • Zapalenie wsierdza: zapobieganie zapaleniu wsierdza • Wczesna postać boreliozy, związana z rumieniem wędrującym • Eradykacja <i>Helicobacter pylori</i>; w skojarzeniu z odpowiednim innym lekiem przeciwbakteryjnym oraz odpowiednim lekiem przeciwrzodowym u dorosłych z chorobą wrzodową związaną z zakażeniem <i>H. pylori</i> <p>Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych</p>	http://leki.urpl.gov.pl/files/19_Ospamox500_prosz.pdf
Amotaks Dis, tabl., 1 g	5909991 089146	Zakażenia spowodowane przez drobnoustroje wrażliwe na amoksylicynę, tj.:	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12154
Amotaks DIS, tabl., 500 mg	5909991 043520	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenia górnych dróg oddechowych; • zakażenia dolnych dróg oddechowych; 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12152
Amotaks Dis, tabl., 500 mg	5909991 089122	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenia układu moczowego; • zakażenia skóry i tkanek miękkich; 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12152
Amotaks DIS, tabl., 750 mg	5909991 043629	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenia stomatologiczne; • ostra, niepowikłana rzeżączka; • zapobieganie zapaleniu wsierdza; 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/(X(1)S(1p5xu2pyipn1qv0rohydzvf))/ProduktSzczegoly.aspx?id=12153
Amotaks Dis, tabl., 750 mg	5909991 089139	<ul style="list-style-type: none"> • wczesna postać boreliozy; 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12152

Amotaks, granulata do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml	5909990 794379	<ul style="list-style-type: none"> eradykacja <i>Helicobacter pylori</i> - jako element złożonej terapii wielolekowej. <p>Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące stosowania antybiotyków leków przeciwbakteryjnych.</p>	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23030
Duomox, tabl., 1000 mg	5909990 063413	Zakażenia spowodowane przez drobnoustroje wrażliwe na amoksylicynę, tj.:	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2081
Duomox, tabl., 250 mg	5909990 063215	<ul style="list-style-type: none"> zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych, zakażenia dróg moczowych, 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2077
Duomox, tabl., 375 mg	5909990 328314	<ul style="list-style-type: none"> zakażenia żołądkowo-jelitowe, zakażenia skóry i tkanek miękkich, 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2078
Duomox, tabl., 500 mg	5909990 063314	<ul style="list-style-type: none"> rzeżączka ostra, niepowikłana. <p>Przepisując Duomox należy brać pod uwagę ogólnie dostępne informacje o występowaniu oporności. Należy przestrzegać oficjalnych zaleceń dotyczących właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.</p>	https://translate.google.com/#en/pl/5909991043520
Duomox, tabl., 750 mg	5909990 328413		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=2080
Amoksiklav tabl. powl. 0,5+0,125 g	5909990 081912		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=522
Amoksiklav tabl. powl. 0,875+0,125 g	5909990 411115		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8590
Amoksiklav proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml	5909990 894819		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10374
Amoksiklav proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml	5909990 894826		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10374
Amoksiklav proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml	5909990 894833		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=10374
Amoksiklav tabl. powl. 875+125 mg	5909991 012960	(Nazwa odpowiedniego produktu leczniczego) jest wskazany w leczeniu następujących zakażeń bakteryjnych u dorosłych i u dzieci:	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8590
Amoksiklav, tabl. powl., 875+125 mg	5909991 243319	<ul style="list-style-type: none"> ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane); 	http://leki.urpl.gov.pl/files/26_Amoksiklav_IR.pdf
Amoksiklav, tabl. powl., 875+125 mg	5909991 250324	<ul style="list-style-type: none"> ostre zapalenie ucha środkowego; zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane); pozaszpitalne zapalenie płuc; zapalenie pęcherza moczowego; odmiedniczkowe zapalenie nerek; zakażenia skóry i tkanek miękkich, zwłaszcza zapalenie tkanki łącznej, zakażenia po ukąszeniach zwierząt, ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej; zakażenia kości i stawów, zwłaszcza zapalenie kości i szpiku. 	http://leki.urpl.gov.pl/files/27_Amoksiklav_IR_1000_IR_779_15.pdf
Amoksiklav QUICKTAB 1000 mg tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej /tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej 0,875+0,125 g	5909990 649747	Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19502
Amoksiklav QUICKTAB 625 mg tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej /tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej 0,5+0,125 g	5909990 646906		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19407
Auglavin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/5 ml	5909991 050443		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=26376
Auglavin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/5 ml	5909991 050467		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=26376
Auglavin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/5 ml	5909991 050665		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=26376
Auglavin tabl. powl. 500+125 mg	5909990 815623		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23812

Auglavin tabl. powł. 875+125 mg	5909990 815883		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23524
Augmentin tabl. powł. 250+125 mg	5909990 064120	<p>Augmentin wskazany jest do leczenia następujących zakażeń bakteryjnych u dzieci i dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane), • zapalenie pęcherza moczowego, • odmiedniczkowe zapalenie nerek, • zapalenie tkanki łącznej, • ukąszenia przez zwierzęta, • ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej. <p>Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków antybakteryjnych.</p>	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=829
Augmentin tabl. powł. 500+125 mg	5909990 368235	<p>Augmentin wskazany jest do leczenia następujących zakażeń bakteryjnych u dzieci i dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane), • ostre zapalenie ucha środkowego, • zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane), • pozaszpitalne zapalenie płuc, • zapalenie pęcherza moczowego, • odmiedniczkowe zapalenie nerek, • zakażenia skóry i tkanek miękkich, szczególnie zapalenie tkanki łącznej, ukąszenia przez zwierzęta, ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej, • zakażenia kości i stawów, szczególnie zapalenie kości i szpiku. <p>Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.</p>	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=830
Augmentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/5 ml	5909990 419319		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8695
Augmentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/ml	5909990 419326		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8695
Augmentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 400+57 mg/ml	5909990 419333		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8695
Augmentin tabl. powł. 875+125 mg	5909990 717521		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=7496
Augmentin, tabl. powł., 875+125 mg	5909991 209483		http://leki.urpl.gov.pl/files/22_Augmentin_875_125.pdf
Augmentin, tabl. powł., 875+125 mg	5909997 230542		http://leki.urpl.gov.pl/files/24_Augmentin_875_125_IR_PV.pdf
Augmentin tabl. powł. 500+125 mg	5909997 199702	<p>Augmentin jest stosowany u dorosłych i dzieci w leczeniu następujących zakażeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zakażenie ucha środkowego i zatok przynosowych, • zakażenia dróg oddechowych, • zakażenia dróg moczowych, • zakażenia skóry i tkanek miękkich, w tym zakażenia stomatologiczne, • zakażenia kości i stawów. 	
Augmentin tabl. powł. 875+125 mg	5909997 198385		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=26420
Augmentin tabl. powł. 0,5+0,125 g	5909997 219684		Na podstawie poprzedniego raportu. Brak ChPL na stronie MZ.
Augmentin tabl. powł. 0,875+0,125 g	5909997 217345		
Augmentin tabl. powł. 875+125 mg	5909997 230740		
Augmentin ES proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 600+42,9 mg/5 ml	5909990 614288	<p>Augmentin ES wskazany jest do leczenia następujących zakażeń bakteryjnych, wywołanych lub uznanych za prawdopodobnie wywołane przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> opornego na penicylinę, u dzieci w wieku od 3 miesięcy i masie ciała mniejszej niż 40 kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ostre zapalenie ucha środkowego; • pozaszpitalne zapalenie płuc. <p>Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.</p>	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=16256
Augmentin ES proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 600+42,9 mg/5 ml	5909990 614318		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=16256
Augmentin SR tabl. o przedłużonym uwalnianiu 1000+62,5 mg	5909990 041985	<p>Augmentin SR wskazany jest do leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc, wywołanego lub uznanego za prawdopodobnie wywołane przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> oporny na penicylinę, u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 16 lat.</p> <p>Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych</p>	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17488
Co-amoxiclav Bluefish, tabl. powł., 500+125 mg	5909990 744800	<p>Amoksylicyna z kwasem klawulanowym jest wskazana w leczeniu następujących zakażeń bakteryjnych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zakażenia górnych dróg oddechowych (w tym ucha, nosa i gardła): zaostrzenie nawracającego zapalenia migdałków podniebiennych, ostre zapalenie zatok obocznych nosa, ostre zapalenie 	http://leki.urpl.gov.pl/files/23_Co_Amoxiclav_Bluefish_500_125.pdf
Co-amoxiclav Bluefish, tabl. powł.,	5909990 744848		http://leki.urpl.gov.pl/files/19_Co_amoxiclavBluefish_875_125.pdf

875+125 mg		<p>ucha środkowego</p> <ul style="list-style-type: none"> Zakażenia dolnych dróg oddechowych: zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, zewnątrzszpitalne zapalenie płuc Zakażenia dróg oddechowych: zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, zewnątrzszpitalne zapalenie płuc Zakażenia dróg moczowych: zapalenie pęcherza moczowego, odmiedniczkowe zapalenie nerek Zakażenie skóry i tkanek miękkich: zapalenie tkanki łącznej, zakażenia po ukąszeniach przez zwierzęta, ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej Inne zakażenia: poronienie septyczne, posocznica płożowa, posocznica wewnątrzbrzuszna <p>Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.</p>	
Forcid 1000 tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej 875+125 mg	5909990 219087	Amoksycylina z kwasem klawulanowym jest wskazana do leczenia następujących zakażeń bakteryjnych u dzieci i dorosłych:	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=13636
Forcid 312 tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej 250+62,5 mg	5909990 968015	<ul style="list-style-type: none"> ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane), ostre zapalenie ucha środkowego, zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane), 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=11106
Forcid 625 tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej 500+125 mg	5909990 968114	<ul style="list-style-type: none"> pozaszpitalne zapalenie płuc, zapalenie pęcherza moczowego, odmiedniczkowe zapalenie nerek, zakażenia skóry i tkanek miękkich, głównie tkanki łącznej, ukąszenia przez zwierzęta, ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej, zakażenia kości i stawów, głównie kości i szpiku. <p>Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.</p>	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=11105
Ramoclav tabl. powł. 875+125 mg	5909991 042073	Ramoclav wskazany jest w leczeniu następujących zakażeń bakteryjnych u dorosłych i dzieci:	
Ramoclav, tabl. powł., 875+125 mg	5909991 042080	<ul style="list-style-type: none"> ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane); ostre zapalenie ucha środkowego; zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane); pozaszpitalne zapalenie płuc; zapalenie pęcherza moczowego; odmiedniczkowe zapalenie nerek; zakażenia skóry i tkanek miękkich, szczególnie zapalenie tkanki łącznej, ukąszenia przez zwierzęta, ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej; zakażenia kości i stawów, szczególnie zapalenie kości i szpiku. <p>Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych</p>	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=29476
Taromentin tabl. powł. 0,5+0,125 g	5909990 430611	Taromentin wskazany jest do leczenia następujących zakażeń bakteryjnych u dzieci i dorosłych:	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8812
Taromentin tabl. powł. 0,5+0,125 g	5909990 430628	<ul style="list-style-type: none"> ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane); ostre zapalenie ucha środkowego; zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane); pozaszpitalne zapalenie płuc; zapalenie pęcherza moczowego; odmiedniczkowe zapalenie nerek; zakażenia skóry i tkanek miękkich, szczególnie zapalenie tkanki łącznej, ukąszenia przez zwierzęta, ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej; zakażenia kości i stawów, w szczególności zapalenie 	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=8812

		kości i szpiku. Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.	
Taromentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml	5909990 793587	Taromentin wskazany jest do leczenia następujących zakażeń bakteryjnych u dzieci i dorosłych: <ul style="list-style-type: none"> • ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane); • ostre zapalenie ucha środkowego; • zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane); • pozaszpitalne zapalenie płuc; • zapalenie pęcherza moczowego; • odmiedniczkowe zapalenie nerek; • zakażenia skóry i tkanek miękkich, szczególnie zapalenie tkanki łącznej, ukąszenia przez zwierzęta, ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej; • zakażenia kości i stawów, w szczególności zapalenie kości i szpiku. Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23016
Taromentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml	5909990 793594		
Taromentin proszek do sporządzania zawiesiny doustnej 0,4+0,057 g/5 ml	5909990 793600		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=23016
Taromentin tabl. powł. 0,875+0,125 g	5909991 087715	Taromentin wskazany jest do leczenia następujących zakażeń bakteryjnych u dzieci i dorosłych: <ul style="list-style-type: none"> • ostre bakteryjne zapalenie zatok (właściwie rozpoznane); • ostre zapalenie ucha środkowego; • zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli (właściwie rozpoznane); • pozaszpitalne zapalenie płuc; • zapalenie pęcherza moczowego; • odmiedniczkowe zapalenie nerek; • zakażenia skóry i tkanek miękkich szczególnie zapalenie tkanki łącznej, ukąszenia przez zwierzęta, ciężki ropień okołozębowy z szerzącym się zapaleniem tkanki łącznej; • zakażenia kości i stawów, w szczególności zapalenie kości i szpiku. Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12831

* w Obwieszczeniu MZ z dnia 25 października 2016 r. brak tego produktu

Tabela 8. Wcześniejsze opinie Rady Przejrzystości

Dokument	Przedmiot oceny	Treść stanowiska i uzasadnienie
Opinia RP nr 330/2014 z dnia 14 listopada 2014 r.	Opinia RP 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 ChPL.	Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją niżej wymienionych leków zawierających substancje czynne amoxicillinum + acidum clavulanicum, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu ChPL, tj. zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności - profilaktyka. 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.
Opinia RP nr 265/2012 z dnia 3.12.2012 r.	Opinia RP w sprawie objęcia refundacją leków stosowanych w kardiologii, nefrologii, immunologii, pulmonologii, reumatologii oraz onkologii, wymienionych w załączniku do	Dla amoksylicyny oraz kwasu klawulanowego we wskazaniu: profilaktyka zakażeń w pierwotnych niedoborach odporności wydano opinię pozytywną, podając następujące uzasadnienie: „Oceniane leki w tych wskazaniach są zgodne z aktualną wiedzą i praktyką

Dokument	Przedmiot oceny	Treść stanowiska i uzasadnienie
	pisma o sygn. MZ-PLA-460-13943-14/MM/12 w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż w ChPL.	medyczną”.
Opinia RP nr 30/2014 z dnia 27.01.2014 r.	Opinia RP w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: aciclovirum, itraconazolom, fluconazolom, sulfamethoxazolom+trimethoprimum, amoxicillinum, amoxicillinum+acidum clavulanicum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL.	Dla amoksyliny oraz kwasu klawulanowego we wskazaniu: profilaktyka zakażeń u pierwotnych niedoborach odporności wydano opinię pozytywną, podając następujące uzasadnienie: „Dostępne badania naukowe i przeglądy systematyczne wskazują, iż wymienione w stanowisku substancje czynne są użytecznym środkiem w profilaktyce zakażeń u osób z określonymi niedoborami odporności. Profil bezpieczeństwa tych substancji czynnych został dobrze poznany. Za finansowaniem wymienionych substancji czynnych we wskazaniach poza ChPL zaproponowanych przez Radę przemawia również opinia ekspertów klinicznych oraz rekomendacje polskich i międzynarodowych towarzystw naukowych, a także wydane już stanowiska RP w tym zakresie”.

3.2. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego amoksyliny i amoksyliny + kwas klawulanowy w profilaktyce zakażeń u pacjentów dorosłych i dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności nie zastępują innych technologii medycznych stosowanych w profilaktyce zakażeń u tych pacjentów. W leczeniu pierwotnych niedoborów odporności stosuje się obecnie w zależności od typu zaburzeń odporności leczenie substytucyjne preparatami gammaglobulin (niedobory przeciwciał), przeszczepienie szpiku u pacjentów z ciężkimi złożonymi niedoborami odporności lub z innymi głębokimi niedoborami odporności w defektami odporności fagocytarnej. Przeciwciała monoklonalne (anty IL1) w gorączkach nawrotowych genetycznie uwarunkowanych.

4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 02 i 04. 11.2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji i wytycznych klinicznych dotyczących stosowania Amoxicillinum i Amoxicillinum + Acidum clavulanicum we wnioskowanych wskazaniach pozarejestacyjnych.

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*)
- <http://www.ers-education.org/guidelines.aspx>

Wykorzystano słowa kluczowe: prevent infection antibiotic i prevent infection immunodeficiency, z datą odcięcia 2014 r. (włącznie), tj. datą zakończenia pracy nad poprzednim raportem Agencji: AOTM-OT-434-16/2014. W poprzednim opracowaniu odnaleziono 12 rekomendacji klinicznych. Trzy z nich dotyczyły bezpośrednio populacji osób poniżej 18 r. ż, natomiast 9 rekomendacji odnosiło 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 amoksylinę, jako antybiotyk rekomendowany do stosowania w profilaktyce zakażeń

W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono dwie wytyczne praktyki klinicznej z 2016 r.: wytyczne niemieckie DGHO (*German Society for Hematology and Medical Oncology*) oraz amerykańskie IDSA

(*Infectious Diseases Society of America*). 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 nowotwór.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendacja
<p><i>German Society for Hematology and Medical Oncology</i></p> <p><i>Niemieckie Towarzystwo Hematologii oraz Onkologii</i></p> <p>DGHO, 2016 r. (Niemcy)</p>	<p>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące profilaktyki chorób infekcyjnych u pacjentów po allogenicznym przeszczepie krwiotwórczych komórek macierzystych.</p> <p><u>Profilaktyka infekcji bakteryjnych</u></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><i>Infectious Diseases Society of America</i></p> <p>IDSA, 2016 r. (USA)</p>	<p>Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące stosowania leków przeciwdrobnoustrojowych u pacjentów z neutropenią chorych na nowotwór.</p> <p><u>Profilaktyka infekcji bakteryjnych</u></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/μL 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 <i>viridans</i>. <p>ANC - bezwzględna liczba neutrofilii</p>

5. Opinie ekspertów

Tabela 10. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p> <p>[REDACTED]</p>	<p><u>Amoxicillinum</u></p> <p>Antybiotyk ten od wielu lat jest standardem profilaktyki zakażeń bakteryjnych w wybranej grupie dzieci z niedoborami odporności, które z powodu defektu odporności nie radzą sobie z zakażeniami. Antybiotyk poddawany jest w różnym standardzie - od 3 do 7 dni w tygodniu w połowie dobowej dawki należnej, czyli 20 mg/kg m.c. Amoxicillinum w profilaktyce (także w leczeniu) stosowany jest jako antybiotyk z wyboru ze względu na najszerszy zakres działania i relatywnie nisko antybiotykooporność.</p> <p><u>Amoxicillinum + Acidum clavulanicum</u></p> <p>Antybiotyk ten, podobnie jak Amoxicillinum jest stosowany w profilaktyce zakażeń bakteryjnych w wybranej grupie dzieci z niedoborami odporności, które z powodu defektu odporności nie radzą sobie z zakażeniami. Amoxicillinum + Acidum clavulanicum stosowany jest wówczas, gdy Amoxicillinum w niedostatecznym stopniu zapobiega zakażeniom.</p>	-	<p><u>Amoxicillinum</u></p> <p>W Klinice Immunologii Instytut – „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka”, w której w ciągu 20 lat leczonych było 2760 pacjentów profilaktyka antybiotykowa stosowana była w monoterapii, a także stosowana jest u niektórych dzieci z agammaglobulinemią, u których leczenie preparatami gammaglobulin w stopniu nie wystarczającym zapewnia ochronę przed zakażeniami bakteryjnymi, dlatego wspomagające leczenie profilaktyczne Amoxicillinum często w zapewnia pełne już działanie profilaktyczne przed zakażeniami.</p> <p><u>Amoxicillinum + Acidum clavulanicum</u></p> <p>Antybiotyk ten, podobnie jak Amoxicillinum jest stosowany w profilaktyce zakażeń bakteryjnych w wybranej grupie dzieci z niedoborami odporności, które z powodu defektu odporności często chorują na zakażenia bakteryjne. Oba antybiotyki stosowane są zwykle przez wiele lat - dlatego stanowią znaczące obciążenie finansowe dla rodziny, w związku z tym powinny być finansowane z budżetu państwa.</p>

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza skuteczności klinicznej

6.1.1. Opis metodyki

W dniu 28 października 2016 r. analitycy Agencji przeprowadzili przegląd systematyczny w celu określenia efektywności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa substancji czynnych amoksylicyna, amoksylicyna + kwas klawulanowy we wskazaniach pozarejestacyjnych będących przedmiotem niniejszego raportu.

Przegląd systematyczny badań pierwotnych wykonano w bazie Medline via Pubmed. Strategię wyszukiwania (zamieszczone w załącznikach) oparto na słowach kluczowych dotyczących populacji i interwencji. Zastosowano filtry dotyczące języka (angielski) i przedmiotu badań (człowiek). Zastosowano również filtr z ograniczeniem czasowym (2014/01/01 - 2016/12/31) – aktualizacja wyszukiwania zawartego w poprzednim raporcie (AOTM-OT-434-16/2014).

Selekcję prowadzono dwuetapowo przez 2 analityków, najpierw po tytułach i abstraktach, a następnie po pełnych tekstach publikacji. Proces selekcji badań przedstawiono w postaci diagramu PRISMA (załącznik).

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria selekcji publikacji.

Tabela 11. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia
Populacja	pacjenci z niedoborami odporności, których poddano profilaktyce zakażeń
Interwencja	amoksylicyna / amoksylicyna + kwas klawulanowy; podawane profilaktycznie tj. przed wystąpieniem objawów zakażenia
Komparator	nie ograniczono
Punkty końcowe	Istotne klinicznie
Typ badania*	nie ograniczono

* Zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w „Wytycznych oceny technologii medycznych HTA”

6.1.2. Przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia.

6.2. Bezpieczeństwo stosowania

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL:

- **Działania niepożądane**

Poniżej w tabeli zostały przedstawione działania niepożądane wymienione w Charakterystykach Produktów Leczniczych, które występowały bardzo często lub często.

Tabela 12. Działania niepożądane związane z zastosowaniem ocenianych technologii medycznych na podstawie najnowszych wersji Charakterystyk Produktów Leczniczych

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Działania niepożądane
często (≥1/100 do < 1/10)		
Amoksylicyna	<ul style="list-style-type: none"> • Amotaks, 500 mg/5 ml, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej 	reakcje skórne, takie jak wysypka (zwłaszcza w okolicy jamy ustnej), osutka, świąd, pokrzywka. Typowa osutka odropodobna występuje w ciągu 5 do 11 dni po rozpoczęciu leczenia. Natychmiastowe wystąpienie pokrzywki świadczy o reakcji alergicznej na amoksylicynę i wówczas należy zaprzestać leczenia.
Amoksylicyna	<ul style="list-style-type: none"> • Duomox, 250 mg, tabletki Duomox, 375 mg, tabletki Duomox, 500 mg, tabletki Duomox, 750 mg, tabletki Duomox, 1 g, tabletki • 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 • 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"> • Amoks klav, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Auglavin, (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 	
Amoksylicyna	Amotaks, 500 mg/5 ml, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej	dolegliwości żołądkowe, nudności, utrata łaknienia, wymioty, wzdęcia, luźne stolce, biegunka, suchość błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia smaku

Amoksycylina + kwas klawulanowy	<ul style="list-style-type: none"> • Amoks klav QUICKTAB 1000 mg (875 mg + 125 mg), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej/tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej • Amoks klav QUICKTAB 625 mg (500 mg + 125 mg), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej/tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej • Amoks klav, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Amoks klav, (500 mg + 125 mg), tabletki powlekane • Amoks klav, (875 mg + 125 mg), tabletki powlekane • Auglavin, (400 mg+57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Auglavin, 500 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Auglavin, 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 • Co-amoxiclav Bluefish, tabl. powl., 500+125 mg • Co-amoxiclav Bluefish, tabl. powl., 875+125 mg • FORCID 1000, tabletki/tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej • FORCID 312, 250 mg + 62,5 mg, tabletki/tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej • FORCID 625, 500 mg + 125 mg, tabletki/tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej • 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 	Kandydoza skóry i błon śluzowych
Amoksycylina	<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 • 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 • 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 	
Amoksycylina + kwas klawulanowy	<ul style="list-style-type: none"> • Amoks klav QUICKTAB 1000 mg (875 mg + 125 mg), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej/tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej • Amoks klav QUICKTAB 625 mg (500 mg + 125 mg), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej/tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej • Amoks klav, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Amoks klav, (500 mg + 125 mg), tabletki powlekane • Amoks klav, (875 mg + 125 mg), tabletki powlekane • Auglavin, (400 mg+57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Auglavin, 500 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Auglavin, 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 • Co-amoxiclav Bluefish, tabl. powl., 500+125 mg • Co-amoxiclav Bluefish, tabl. powl., 875+125 mg • FORCID 1000, tabletki/tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej • FORCID 312, 250 mg + 62,5 mg, tabletki/tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej • FORCID 625, 500 mg + 125 mg, tabletki/tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej • 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 	Nudności

Amoksycylin a	<ul style="list-style-type: none"> • Duomox, 250 mg, tabletki Duomox, 375 mg, tabletki Duomox, 500 mg, tabletki Duomox, 750 mg, tabletki Duomox, 1 g, tabletki 	Świąd odbytu
Amoksycylina + kwas klawulanowy	<ul style="list-style-type: none"> • Amoks klav QUICKTAB 1000 mg (875 mg + 125 mg), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej/tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej • Amoks klav QUICKTAB 625 mg (500 mg + 125 mg), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej/tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej • Amoks klav, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Amoks klav, (500 mg + 125 mg), tabletki powlekane • Amoks klav, (875 mg + 125 mg), tabletki powlekane • Auglavin, (400 mg+57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej • Auglavin, 500 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Auglavin, 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 • Co-amoxiclav Bluefish, tabl. powl., 500+125 mg • Co-amoxiclav Bluefish, tabl. powl., 875+125 mg • FORCID 1000, tabletki/tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej • FORCID 312, 250 mg + 62,5 mg, tabletki/tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej • FORCID 625, 500 mg + 125 mg, tabletki/tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej • 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 	Wymioty
Amoksycylina	Duomox, 250 mg, tabletki Duomox, 375 mg, tabletki Duomox, 500 mg, tabletki Duomox, 750 mg, tabletki Duomox, 1 g, tabletki	Wysypka
	<ul style="list-style-type: none"> • Amotaks, 1 g, tabletki • Amotaks, 500 mg, kapsułki twarde • 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 • 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 	Wysypka skórna
	AMOTAKS DIS, 500 mg, tabletki AMOTAKS DIS, 750 mg, tabletki AMOTAKS DIS, 1 g, tabletki	wysypki
bardzo często (≥ 1/10)		

Amoksycylina + kwas klawulanowy	<ul style="list-style-type: none"> • Amoks klav QUICKTAB 1000 mg (875 mg + 125 mg), tabletki do sporządzenia zawiesiny doustnej/tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej • Amoks klav QUICKTAB 625 mg (500 mg + 125 mg), tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej/tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej • Amoks klav, (500 mg + 125 mg), tabletki powlekane • Amoks klav, (875 mg + 125 mg), tabletki powlekane • Auglavin, 500 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Auglavin, 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 • FORCID 1000, tabletki/tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej • FORCID 312, 250 mg + 62,5 mg, tabletki/tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej • FORCID 625, 500 mg + 125 mg, tabletki/tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej • Ramoclav, 875 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Taromentin, 500 mg + 125 mg, tabletki powlekane • Taromentin, 875 mg + 125 mg, tabletki powlekane 	Biegunka
---------------------------------	---	----------

Komunikaty bezpieczeństwa

W dniu 08.11.2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie informacji na temat bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: Amoxicillinum i Amoxicillinum + Acidum clavulanicum na stronach:

- Food and Drug Administration (www.fda.gov),
- European Medicines Agency (www.ema.europa.eu),
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (www.urpl.gov.pl).

Nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, które powinny zostać uwzględnione w niniejszym raporcie.

7. Wpływ na wydatki NFZ i pacjentów

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 13. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce ocenianych produktów leczniczych (na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 25.10.2016 r.)

Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
88.1, Penicyliny półsyntetyczne doustne - stałe postacie farmaceutyczne								
Amoxicillinum								
Amotaks, tabl., 1 g	16 szt. (2 blist.po 8 szt.)	5909990691319	11,79	12,38	16,05	14,21	ryczałt	5,04
Amotaks, kaps. twarde, 500 mg	16 szt. (2 blist.po 8 szt.)	5909990691517	7,7	8,09	10,22	7,1	ryczałt	6,32
Amotaks, kaps. twarde, 500 mg	20 szt.	5909991089108	6,08	6,38	8,91	8,88	ryczałt	3,23
Amotaks, tabl., 1 g	20 szt.	5909991089153	12,95	13,6	17,81	17,76	ryczałt	3,25
Amotaks DIS, tabl., 500 mg	16 szt. (2 blist.po 8 szt.)	5909991043520	5,78	6,07	8,2	7,1	ryczałt	4,3
Amotaks DIS, tabl., 750 mg	16 szt. (2 blist.po 8 szt.)	5909991043629	8,53	8,96	11,9	10,66	ryczałt	4,44
Amotaks DIS, tabl., 1 g	16 szt. (2 blist.po 8 szt.)	5909991043728	10,48	11	14,68	14,21	ryczałt	3,67
Amotaks Dis, tabl., 500 mg	20 szt.	5909991089122	6,08	6,38	8,91	8,88	ryczałt	3,23
Amotaks Dis, tabl., 750 mg	20 szt.	5909991089139	9,4	9,87	13,4	13,32	ryczałt	3,28
Amotaks Dis, tabl., 1 g	20 szt.	5909991089146	12,95	13,6	17,81	17,76	ryczałt	3,25
Duomox, tabl., 250 mg	20 szt. (4 blist.po 5 szt.)	5909990063215	5,4	5,67	7,03	4,44	ryczałt	5,79
Duomox, tabl., 500 mg	20 szt. (4 blist.po 5 szt.)	5909990063314	8,82	9,26	11,79	8,88	ryczałt	6,11
Duomox, tabl., 1000 mg	20 szt. (4 blist.po 5 szt.)	5909990063413	12,9	13,55	17,76	17,76	ryczałt	3,2
Duomox, tabl., 375 mg	20 szt. (4 blist.po 5 szt.)	5909990328314	7,12	7,48	9,5	6,66	ryczałt	6,04
Duomox, tabl., 750 mg	20 szt. (4 blist.po 5 szt.)	5909990328413	9,76	10,25	13,78	13,32	ryczałt	3,66
Hiconcil, kaps. twarde, 250 mg	16 szt.	5909990066018	2,92	3,07	4,15	3,55	ryczałt	3,8
Hiconcil, kaps. twarde, 500 mg	16 szt.	5909990066117	5,79	6,08	8,21	7,1	ryczałt	4,31
Ospamox, tabl. powl., 500 mg	16 szt.	5909990293124	5,4	5,67	7,8	7,1	ryczałt	3,9
Ospamox, tabl. powl., 750 mg	16 szt.	5909990293223	7,88	8,27	11,21	10,66	ryczałt	3,75
Ospamox, tabl. powl., 1000 mg	16 szt.	5909990293322	9,72	10,21	13,88	13,88	ryczałt	3,2
Ospamox 1000 mg, tabl., 1000 mg	20 szt.	5909990778041	12,9	13,55	17,76	17,76	ryczałt	3,2
Ospamox 500 mg, tabl. powl., 500 mg	20 szt.	5909990788453	6,48	6,8	9,33	8,88	ryczałt	3,65
Ospamox 750 mg, tabl. powl., 750 mg	20 szt.	5909990788477	9,72	10,21	13,74	13,32	ryczałt	3,62
88.2, Penicyliny półsyntetyczne doustne - płynne postacie farmaceutyczne								
Amoxicillinum								
Amotaks, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml	60 ml (39,2 g)	5909990794379	11,88	12,47	16,42	15,58	ryczałt	4,04
Hiconcil, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	5909990083619	8,64	9,07	12,61	12,61	ryczałt	3,2

Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Amoksyklav, tabl. powl., 500+125 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909990081912	13,99	14,69	18,97	17,41	50%	10,27
Ospamox, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml	1 but.po 100 ml	5909990781874	19,44	20,41	25,97	25,97	ryczałt	3,2
89.1, Penicyliny doustne z inhibitorami betalaktamaz - stałe postacie farmaceutyczne								
Amoxicillinum + Acidum clavulanicum								
Amoksyklav, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909990411115	23,22	24,38	30,53	30,47	50%	15,3
Amoksyklav, tabl. powl., 875+125 mg	20 szt.	5909991012960	35,36	37,13	44,84	43,53	50%	23,08
Amoksyklav, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	5909991243319	21,06	22,11	28,26	28,26	50%	14,13
Amoksyklav, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	5909991250324	19,44	20,41	26,56	26,56	50%	13,28
Auglavin, tabl. powl., 500+125 mg	14 szt.	5909990815623	14,04	14,74	19,02	17,41	50%	10,32
Auglavin, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	5909990815883	24,57	25,8	31,95	30,47	50%	16,72
Augmentin, tabl. powl., 250+125 mg	21 szt. (3 blist.po 7 szt.)	5909990064120	10,8	11,34	14,92	13,06	50%	8,39
Augmentin, tabl. powl., 500+125 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909990368235	13,72	14,41	18,69	17,41	50%	9,99
Augmentin, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909990717521	24,25	25,46	31,61	30,47	50%	16,38
Augmentin, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	5909997198385	22,9	24,05	30,2	30,2	50%	15,1
Augmentin, tabl. powl., 500+125 mg	14 szt.	5909997199702	13,5	14,18	18,46	17,41	50%	9,76
Augmentin, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	5909997217345	23,76	24,95	31,1	30,47	50%	15,87
Augmentin, tabl. powl., 500+125 mg	14 szt.	5909997219684	13,24	13,9	18,18	17,41	50%	9,48
Augmentin, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	5909997230740	21,82	22,91	29,06	29,06	50%	14,53
Augmentin, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	5909991209483	23,16	24,32	30,47	30,47	50%	15,24
Augmentin, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	5909997230542	22,67	23,8	29,95	29,95	50%	14,98
Augmentin SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000+62,5 mg	28 szt. (7 blist.po 4 szt.)	5909990041985	44,23	46,44	56,5	56,5	50%	28,25
Co-amoxiclav Bluefish, tabl. powl., 500+125 mg	14 szt.	5909990744800	10,26	10,77	15,05	15,05	50%	7,53
Co-amoxiclav Bluefish, tabl.powl., 875+125 mg	14 szt.	5909990744848	17,06	17,91	24,06	24,06	50%	12,03
Forcid 1000, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 875+125 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909990219087	24,54	25,77	31,92	30,47	50%	16,69
Forcid 312, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 250+62,5 mg	20 szt. (5 blist.po 4 szt.)	5909990968015	15,28	16,04	19,52	12,44	50%	13,3
Forcid 625, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 500+125 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909990968114	13,92	14,62	18,9	17,41	50%	10,2
Ramoclav, tabl. powl., 875+125 mg	14 szt.	5909991042073	21,06	22,11	28,26	28,26	50%	14,13
Ramoclav, tabl. powl., 875+125 mg	21 szt.	5909991042080	31,32	32,89	40,86	40,86	50%	20,43
Taromentin, tabl. powl., 500+125 mg	21 szt. (3 blist.po 7 szt.)	5909990430611	19,87	20,86	26,48	26,12	50%	13,42

Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Taromentin, tabl. powł., 500+125 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909990430628	14,04	14,74	19,02	17,41	50%	10,32
Taromentin, tabl. powł., 875+125 mg	14 szt. (2 blist.po 7 szt.)	5909991087715	24,57	25,8	31,95	30,47	50%	16,72
89.2, Penicyliny doustne z inhibitorami betalaktamaz - płynne postacie farmaceutyczne								
Amoxicillinum + Acidum clavulanicum								
Amoksiklav, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	35 ml (8,75 g)	5909990894819	8,64	9,07	11,12	6,78	50%	7,73
Amoksiklav, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	70 ml (17,5 g)	5909990894826	15,28	16,04	19,6	13,55	50%	12,83
Amoksiklav, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	140 ml (35 g)	5909990894833	22,68	23,81	29,4	27,1	50%	15,85
Amoksiklav QUICKTAB 1000 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej/tab. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 875+125 mg	14 szt. (7 blist.po 2 szt.)	5909990649747	21,44	22,51	28,39	28,39	50%	14,2
Amoksiklav QUICKTAB 625 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej/tab. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 500+125 mg	14 szt. (7 blist.po 2 szt.)	5909990646906	12,26	12,87	16,94	16,94	50%	8,47
Auglavin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	35 ml (but.)	5909991050443	4,92	5,17	7,22	6,78	50%	3,83
Auglavin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	70 ml (but.)	5909991050467	9,84	10,33	13,88	13,55	50%	7,11
Auglavin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	140 ml (but.)	5909991050665	19,69	20,67	26,26	26,26	50%	13,13
Augmentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	5,3 g proszku do sporządzenia 35 ml zawiesiny w 1 but.	5909990419319	9,72	10,21	12,26	6,78	50%	8,87
Augmentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	10,6 g proszku do sporządzenia 70 ml zawiesiny w 1 but.	5909990419326	19,44	20,41	23,97	13,55	50%	17,2
Augmentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	21 g proszku do sporządzenia 140 ml zawiesiny w 1 but.	5909990419333	23,76	24,95	30,54	27,1	50%	16,99
Augmentin ES, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 600+42,9 mg/5 ml	50 ml	5909990614288	19,44	20,41	24,12	14,52	50%	16,86
Augmentin ES, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 600+42,9 mg/5 ml	100 ml	5909990614318	30,24	31,75	37,56	29,04	50%	23,04
Taromentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400 + 57 mg/5 ml	140 ml (25,2 g)	5909990793587	23,49	24,66	30,25	27,1	50%	16,7
Taromentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400 + 57 mg/5 ml	35 ml (6,3 g)	5909990793594	8,91	9,36	11,41	6,78	50%	8,02
Taromentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400 + 57 mg/5 ml	70 ml (12,6 g)	5909990793600	15,66	16,44	20	13,55	50%	13,23

7.2. Wydatki NFZ na finansowanie ocenianych technologii w Polsce

Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce zestawiono na podstawie danych pochodzących z publikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia komunikatów Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) o kwotach refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w poszczególnych latach.

Wartość refundacji preparatów zawierających sybstanccje czynne: amoksylicyna, amoksylicyna + kwas klawulanowy, w tym substancji które w Obwieszczeniu z dnia 25.10.2016 r. nie zawierają wskazań pozarejestracyjnych, wyniosła ok. 109 mln zł w 2014 roku i 115 mln zł w roku 2015.

Należy jednak zwrócić uwagę, że podane kwoty dotyczą wszystkich wskazań, zarówno rejestracyjnych, jak i pozarejestracyjnych, w których refundowane są wymienione leki. Oceniane wskazanie, stanowi nieznaną część ponoszonych na refundację kosztów.

Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	Kod EAN	2014		2015	
		ilość wydanego leku	kwota refundacji [zł]	ilość wydanego leku	kwota refundacji [zł]
Amotaks, tabl., 1 g	5909990691319	432 292	4 819 948	457 615	5 100 990
Amotaks, kaps. twarde, 500 mg	5909990691517	52 058	207 503	49 205	196 012
Amotaks, granulaty do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml	5909990794379	611 774	7 388 879	652 201	8 390 509
Amotaks, kaps. twarde, 500 mg	5909991089108	139	809	3 711	21 351
Amotaks, tabl., 1 g	5909991089153	1 467	21 511	72 161	1 057 608
Amotaks DIS, tabl., 500 mg	5909991043520	41 839	166 092	39 753	157 893
Amotaks DIS, tabl., 750 mg	5909991043629	71 093	536 600	74 596	563 038
Amotaks DIS, tabl., 1 g	5909991043728	306 803	3 420 277	296 747	3 307 102
Amotaks Dis, tabl., 500 mg	5909991089122	93	533	3 274	18 793
Amotaks Dis, tabl., 750 mg	5909991089139	268	2 739	8 399	85 889
Amotaks Dis, tabl., 1 g	5909991089146	1 049	15 376	56 988	835 363
Duomox, tabl., 250 mg	5909990063215	21 038	27 055	17 152	22 080
Duomox, tabl., 500 mg	5909990063314	137 638	793 574	119 637	690 012
Duomox, tabl., 1000 mg	5909990063413	1 568 468	23 113 639	1 586 664	23 380 677
Duomox, tabl., 375 mg	5909990328314	25 001	87 830	19 813	69 570
Duomox, tabl., 750 mg	5909990328413	181 870	1 862 719	167 368	1 714 320
Hiconcil, kaps. twarde, 250 mg	5909990066018	1 139	443	1 101	434
Hiconcil, kaps. twarde, 500 mg	5909990066117	31 307	124 803	22 788	91 044
Hiconcil, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 250 mg/5 ml	5909990083619	88 344	705 464	70 274	662 954
Ospamox, tabl. powl., 500 mg	5909990293124	12 439	49 405	12 111	48 153
Ospamox, tabl. powl., 750 mg	5909990293223	22 325	168 565	20 611	155 681
Ospamox, tabl. powl., 1000 mg	5909990293322	208 808	2 239 495	222 057	2 381 572
Ospamox, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 500 mg/5 ml	5909990781874	-	-	62 320	1 420 594
Ospamox 1000 mg, tabl., 1000 mg	5909990778041	141 797	2 079 735	126 816	1 860 386
Ospamox 500 mg, tabl. powl., 500 mg	5909990788453	923	5 325	1 769	10 208
Ospamox 750 mg, tabl. powl.,	5909990788477	1 152	11 809	3 573	36 632

Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	Kod EAN	2014		2015	
		ilość wydanego leku	kwota refundacji [zł]	ilość wydanego leku	kwota refundacji [zł]
750 mg					
Amoksyklav, tabl. powł., 500+125 mg	5909990081912	108 276	1 024 848	101 022	921 581
Amoksyklav, tabl. powł., 875+125 mg	5909990411115	674 398	11 025 504	719 617	11 442 045
Amoksyklav, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	5909990894819	75 266	271 069	77 091	257 190
Amoksyklav, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	5909990894826	234 104	1 679 398	245 628	1 641 548
Amoksyklav, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	5909990894833	74 525	1 073 161	82 722	1 104 941
Amoksyklav, tabl. powł., 875+125 mg	5909991012960	73 529	1 681 089	94 654	2 127 716
Amoksyklav, tabl. powł., 875+125 mg	5909991243319	-	-	-	-
Amoksyklav, tabl. powł., 875+125 mg	5909991250324	-	-	-	-
Amoksyklav QUICKTAB 1000 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej/tab. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 875+125 mg	5909990649747	112 558	1 637 881	115 984	1 668 906
Amoksyklav QUICKTAB 625 mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej/tab. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 500+125 mg	5909990646906	25 382	218 386	27 370	228 978
Auglavin, tabl. powł., 500+125 mg	5909990815623	4 307	40 312	17 583	161 622
Auglavin, tabl. powł., 875+125 mg	5909990815883	43 926	713 218	152 672	2 442 867
Auglavin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	5909991050443	3 381	11 027	10 622	35 785
Auglavin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	5909991050467	17 168	112 012	38 754	257 767
Auglavin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	5909991050665	4 922	64 045	8 049	105 696
Augmentin, tabl. powł., 250+125 mg	5909990064120	10 875	77 114	7 500	51 038
Augmentin, tabl. powł., 500+125 mg	5909990368235	189 257	1 794 824	191 611	1 745 261
Augmentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	5909990419319	110 308	395 078	110 405	368 411
Augmentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	5909990419326	234 868	1 704 065	200 731	1 343 116
Augmentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400+57 mg/5 ml	5909990419333	80 294	1 159 851	81 850	1 093 044
Augmentin, tabl. powł., 875+125 mg	5909990717521	981 994	16 245 898	1 076 679	17 237 495
Augmentin, tabl. powł., 875+125 mg	5909991209483	-	-	12 612	195 336
Augmentin, tabl. powł., 875+125 mg	5909997198385	80 848	1 308 763	119 159	1 847 192

Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	Kod EAN	2014		2015	
		ilość wydanego leku	kwota refundacji [zł]	ilość wydanego leku	kwota refundacji [zł]
Augmentin, tabl. powl., 500+125 mg	5909997199702	11 672	109 872	11 114	100 887
Augmentin, tabl. powl., 875+125 mg	5909997217345	15 331	242 989	38 530	589 937
Augmentin, tabl. powl., 500+125 mg	5909997219684	1 103	10 257	266	2 406
Augmentin, tabl. powl., 875+125 mg	5909997230542	-	-	4	60
Augmentin, tabl. powl., 875+125 mg	5909997230740	-	-	7 069	109 972
Augmentin ES, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 600+42,9 mg/5 ml	5909990614288	94 488	730 194	92 767	663 771
Augmentin ES, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 600+42,9 mg/5 ml	5909990614318	165 889	2 560 655	171 545	2 454 882
Augmentin SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000+62,5 mg	5909990041985	47 790	1 411 916	49 240	1 450 139
Co-amoxiclav Bluefish, tabl. powl., 500+125 mg	5909990744800	-	-	169	1 283
Co-amoxiclav Bluefish, tabl. powl., 875+125 mg	5909990744848	-	-	10 131	131 709
Forcid 1000, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 875+125 mg	5909990219087	148 742	2 436 887	143 684	2 288 161
Forcid 312, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 250+62,5 mg	5909990968015	6 467	43 361	5 144	33 502
Forcid 625, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 500+125 mg	5909990968114	41 362	390 842	36 041	329 190
Ramoclav, tabl. powl., 875+125 mg	5909991042073	120 718	1 734 105	292 270	4 191 609
Ramoclav, tabl. powl., 875+125 mg	5909991042080	-	-	7 330	152 675
Taromentin, tabl. powl., 500+125 mg	5909990430611	10 376	139 447	5 697	76 211
Taromentin, tabl. powl., 500+125 mg	5909990430628	48 602	459 031	21 775	199 240
Taromentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400 + 57 mg/5 ml	5909990793587	47 468	681 006	44 281	591 540
Taromentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400 + 57 mg/5 ml	5909990793594	30 795	110 791	25 552	85 278
Taromentin, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, 400 + 57 mg/5 ml	5909990793600	123 972	889 299	111 588	745 125
Taromentin, tabl. powl., 875+125 mg	5909991087715	432 198	7 064 106	170 624	2 681 996
SUMA		8 448 277	109 102 427	8 905 842	115 435 970

8. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Dnia 01.04.2016 r. pismem znak PLA.4600.207.2016.1.ISU Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych pozwalających oceniać zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego Minister Zdrowia poprosił o uwzględnienie w materiałach analitycznych: skuteczności klinicznej i praktycznej, bezpieczeństwa stosowania, relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania, wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców oraz istnienia alternatywnej technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Zlecenie przekazano w trybie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581, z późn. zm.). Minister Zdrowia poprosił o przygotowanie ww. materiałów do 10 dnia każdego miesiąca poprzedzającego miesiąc, w którym będzie upływał termin obowiązywania decyzji o objęciu refundacją leków we wskazaniach pozarejestacyjnych w ramach wykazu *A1 Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym*.

Z uwagi na fakt, że wskazane w Rozdziale 1. technologie medyczne w podobnym problemie decyzyjnym były wcześniej przedmiotem oceny w Agencji zweryfikowano aktualność wcześniej przygotowanych materiałów analitycznych – tj. stanowiącego integralną część niniejszego opracowania - raportu nr AOTM-OT-434-16/2014. W wyniku weryfikacji ChPL dla ocenianych produktów leczniczych stwierdzono niewielkie zmiany w zakresie zarejestrowanych wskazań tych produktów i umieszczono je w niniejszym raporcie. Opisano również działania niepożądane występujące w najnowszych wersjach ChPL. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 nowe wytyczne kliniczne (tj. opublikowane po 2014 r.) odnoszące się do wnioskowanych wskazań. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dla wnioskowanych wskazań. Oszacowano wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców na podstawie danych NFZ DGL dla wszystkich wskazań objętych refundacją.

Dnia 07.11.2016 roku wpłynęło do Agencji pismo Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.570.2016.1.ISU), które na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r. poz. 1536), w związku z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581 z późn. zm.), zleca Radzie Przejrzystości przygotowanie opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leków przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w zakresie leków wymienionych w załączniku do pisma, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją, o których mowa w ustawie o refundacji. W załączniku ww. pisma wymieniono m.in. produkty lecznicze zawierające substancje czynne: Amoksylicyna i Amoksylicyna + kwas klawulanowy, do oceny we wskazaniu pozarejestacyjnym: zakażenia u pacjentów z niedoborami odporności – profilaktyka

Osiem produktów leczniczych wymienionych w załączniku do pisma PLA.4600.570.2016.1.ISU znajduje się w Obwieszczeniu MZ z 25.10.2016 r. ale nie posiadają one wskazań innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, produkty te były natomiast wymienione w załączniku do pisma Ministra Zdrowia znak: PLA.4600.570.2016.1.ISU we wskazaniu objętym zleceniem. Produkty te zostały uwzględnione w niniejszym opracowaniu. Jednocześnie w załączniku do pisma Ministra Zdrowia znak: PLA.4600.570.2016.1.ISU nie wymieniono produktu leczniczego, Augmentin, tabl. powł., 875+125 mg, 14 tabl., 5909997233642 który był wymieniony w załączniku do poprzedniego pisma Ministra (znak: PLA.4600.207.2016.1.ISU) a nie znajduje się w najnowszym Obwieszczeniu MZ z 25.10.2016 r. Zatem tego produktu leczniczego nie uwzględniono w niniejszym opracowaniu.

Wyniki analizy klinicznej i odszukanych rekomendacji klinicznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowych dowodów naukowych dla wnioskowanych wskazań. Na stronach EMA, FDA i URPL nie odnaleziono również żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, które powinny zostać uwzględnione w niniejszym raporcie.

W wyniku wyszukiwania rekomendacji klinicznych, odnaleziono 2 dokumenty.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania odnaleziono dwie wytyczne praktyki klinicznej z 2016 r.: wytyczne niemieckie *DGHO (German Society for Hematology and Medical Oncology)* oraz amerykańskie *IDS (Infectious Diseases Society of America)*. Odnoszą się one ogólnie do zasad stosowania antybiotyków w profilaktyce infekcji bakteryjnych u pacjentów z niedoborami odporności.

Prognoza wydatków NFZ

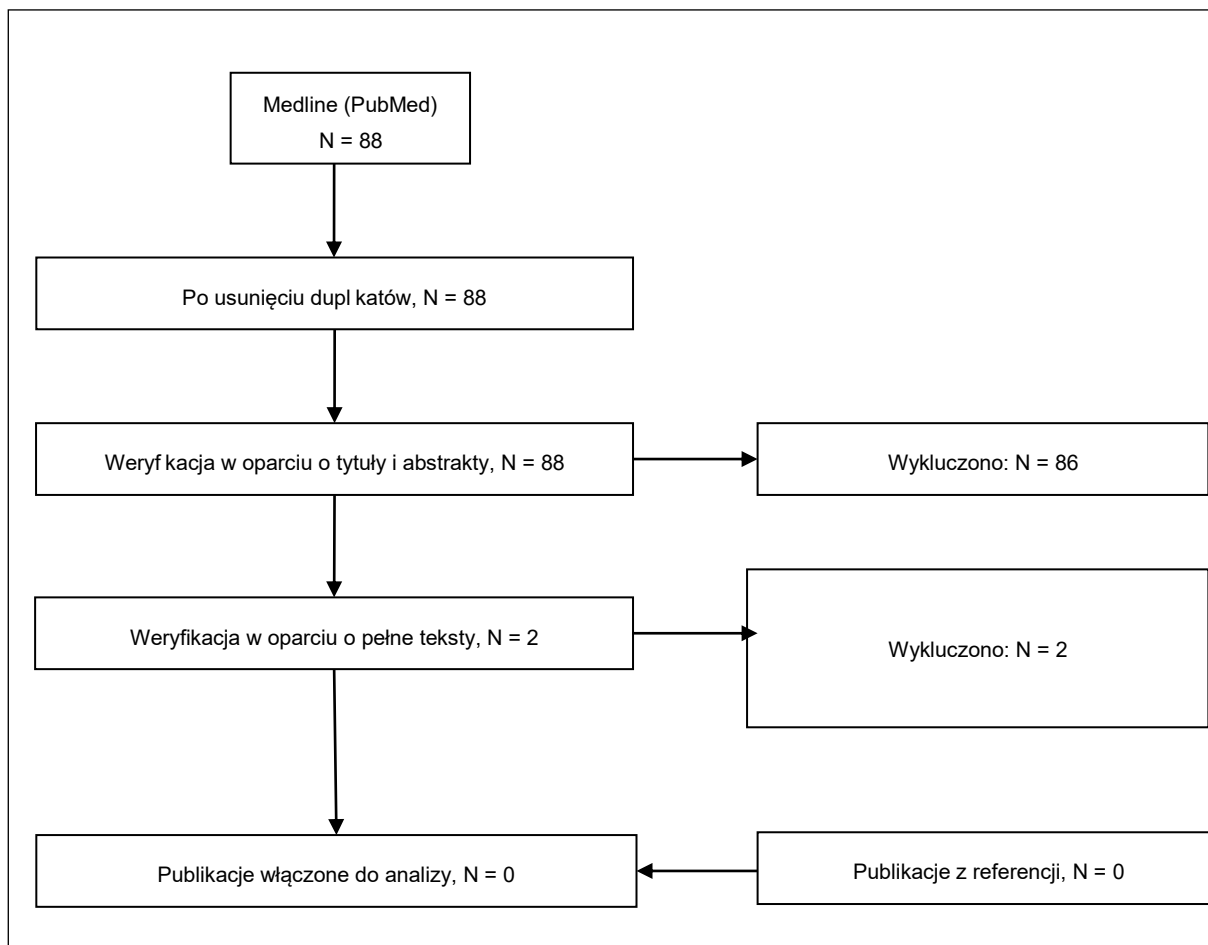
Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce zestawiono na podstawie danych pochodzących z publikowanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia komunikatów Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) o kwotach refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w poszczególnych latach.

Wartość refundacji preparatów zawierających sybstanccje czynne: amoksyccylina, amoksyccylina + kwas klawulanowy, w tym substancccji które w Obwieszcczeniu z dnia 25.10.2016 r. nie zawierają wskazań pozarejestraccyjnych, wyniosła ok. 109 mln zł w 2014 roku i 115 mln zł w roku 2015.

Należy jednak zwrócić uwagę, że podane kwoty dotyczą wszystkich wskazań, zarówno rejestraccyjnych, jak i pozarejestraccyjnych, w których refundowane są wymienione leki. Oceniane wskazanie, stanowi nieznaną część ponoszonych na refundację kosztów.

#12	Search (((((((Immunolog*[Title/Abstract]) AND Deficien*[Title/Abstract]) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]) OR (((prevent*[Title/Abstract]) OR prophyla*[Title/Abstract]) OR contro*[Title/Abstract]) OR ("prevention and control" [Subheading]))) AND (((("Infection"[Mesh]) OR Infection*[Title/Abstract]))) AND ((("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 Actimoxil[Title/Abstract]) OR Amoxil[Title/Abstract]))))	2407
#11	Search (((((((Immunolog*[Title/Abstract]) AND Deficien*[Title/Abstract]) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]) OR (((prevent*[Title/Abstract]) OR prophyla*[Title/Abstract]) OR contro*[Title/Abstract]) OR ("prevention and control" [Subheading]))) AND (((("Infection"[Mesh]) OR Infection*[Title/Abstract])))	531156
#10	Search (((((((Immunolog*[Title/Abstract]) AND Deficien*[Title/Abstract]) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]) OR (((prevent*[Title/Abstract]) OR prophyla*[Title/Abstract]) OR contro*[Title/Abstract]) OR ("prevention and control" [Subheading])))	4939944
#9	Search (((((((((((guideline*[Title/Abstract]) OR Guidance*[Title/Abstract]) OR (recommendation*[Title/Abstract]) OR (standard*[Title/Abstract]) OR (consensus*[Title/Abstract]))) OR (((("Health Planning Guidelines"[Mesh]) OR ("Guidelines as Topic"[Mesh]) OR "Guideline"[Publication Type] OR "standards"[Subheading]) OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh]) OR "Consensus Development Conference"[Publication Type]))) OR (((("Evidence-Based Medicine"[Mesh]) OR Evidence-Based[Title/Abstract]) OR Evidence Based[Title/Abstract]) OR EvidenceBased[Title/Abstract]))) OR (((((((study*[Title/Abstract]) OR trial*[Title/Abstract]) OR (trail*[Title/Abstract]) OR (experiment*[Title/Abstract]) AND (((control[Title/Abstract]) OR (random*[Title/Abstract]) OR (blind*[Title/Abstract]) OR (mask*[Title/Abstract]))) OR ("Randomized Controlled Trial"[Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR "Controlled Clinical Trial"[Publication Type]))) OR (((("Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR (Meta-Analysis[Title/Abstract]) OR (Meta Analysis[Title/Abstract]) OR (MetaAnalysis[Title/Abstract]))) OR (((systematic*[Title/Abstract]) AND (review*[Title/Abstract]))) OR ("Review"[Publication Type]))))	5499532
#8	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 Actimoxil[Title/Abstract]) OR Amoxil[Title/Abstract])	17880
#7	Search (((prevent*[Title/Abstract]) OR prophyla*[Title/Abstract]) OR contro*[Title/Abstract]) OR ("prevention and control" [Subheading])	4743415
#6	Search ((prevent*[Title/Abstract]) OR prophyla*[Title/Abstract]) OR contro*[Title/Abstract]	4141157
#5	Search "prevention and control" [Subheading]	1115503
#4	Search (((Immunolog*[Title/Abstract]) AND Deficien*[Title/Abstract]) OR "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh])	294104
#3	Search (Immunolog*[Title/Abstract]) AND Deficien*[Title/Abstract]	8221
#2	Search "Immunologic Deficiency Syndromes"[Mesh]	287976
#1	Search (((("Infection"[Mesh]) OR Infection*[Title/Abstract]))	1574357

9.3. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań



9.4. Publikacje wyłączone z analizy

Mücke, Thomas, Nils H. Rohleder, Andrea Rau, Lucas M. Ritschl, Marco Kesting, Klaus-Dietrich Wolff, David A. Mitchell, i Denys J. Loeffelbein. 2015. „The Value of Perioperative Antibiotics on the Success of Oral Free Flap Reconstructions”. <i>Microsurgery</i> 35 (7): 507–11. doi:10.1002/micr.22470.	Amoksylicyna stosowana w skojarzeniu z su baktamem
Singh, Ramandeep, Freder ke J. Bemelman, Caspar J. Hodiamont, Mirza M. Idu, Ineke J. M. Ten Berge, i Suzanne E. Geerlings. 2016. „The Impact of Trimethoprim-Sulfamethoxazole as Pneumocystis Jiroveci Pneumonia Prophylaxis on the Occurrence of Asymptomatic Bacteriuria and Urinary Tract Infections among Renal Allograft Recipients: A Retrospective before-after Study”. <i>BMC Infectious Diseases</i> 16 (luty): 90. doi:10.1186/s12879-016-1432-3.	Badanie antybiotykooporności

10. Piśmiennictwo

BSPED 2015

Khairi R, Shaw N, Crowne EC. Testosterone replacement therapy. *The British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes*. November 2015.
<http://www.bsped.org.uk/clinical/docs/TestosteroneReplacementGuideline.pdf> [dostęp: 31.08.2016]

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. Warszawa, listopad 20136

RCOG 2013

Conway G, Critchley HOD. Sex Steroid Treatment for Pubertal Induction and Replacement in the Adolescent Girl. *Scientific Impact Paper No. 40*. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. June 2013.
https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/scientific-impact-papers/sip_40.pdf [dostęp: 31.08.2016]