

Amoksycylina z klawulanianem w terapii pozaszpitalnego zapalenia płuc i ostrego zapalenie ucha środkowego u dzieci. Farmakokinetyka i dawkowanie

Amoxicillin/clavulanate in the treatment of community-acquired pneumonia and acute otitis media in children. Pharmacokinetics and dosing

Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Amoksycylina z kwasem klawulanowym jest dobrze poznanym antybiotykiem, co ma duże znaczenie w aspekcie bezpieczeństwa farmakoterapii u pacjentów pediatrycznych. Farmakokinetyka i dawkowanie obu substancji są dobrze opisane w różnych grupach wiekowych, a dla wielu ich wskazań istnieją badania kliniczne z randomizacją. Jest to istotne, ponieważ farmakokinetyka (PK) i farmakodynamika (PD) leków w populacji pediatrycznej jest często odmienna niż u osób dorosłych. Wśród licznych wskazań dla tego leku jest m.in. ostre zapalenie ucha środkowego oraz pozaszpitalne zapalenie płuc, które niejednokrotnie wymagają podania antybiotyku w większej dawce, która jest dostępna w niektórych postaciach leku oznaczonych ES (o podwyższonej mocy), w stosunku substancji czynnych 14:1 (600 mg + 42,9 mg). Określony stosunek amoksyliny do kwasu klawulanowego determinuje listę wskazań, na co zwraca uwagę Europejska Agencja Leków (EMA). Preparaty zawierające amoksylinę z kwasem klawulanowym w stosunku 14:1, są rozważane szczególnie w sytuacji, gdy patogenami wywołującymi zakażenie, są bakterie o wyższych wartościach MIC (ang. *minimum inhibitory concentration*). (*Farm Współ 2021; 14: 211-216*), doi: 10.53139/FW.20211426

Słowa kluczowe: amoksycylina z klawulanianem, pozaszpitalne zapalenie płuc, ostre zapalenie ucha środkowego, farmakokinetyka, pediatria

Abstract

Amoxicillin with clavulanic acid is a well-known antibiotic. This fact is important for the safety of pharmacotherapy administered to paediatric patients. The pharmacokinetics and dosages of both substances have been well described in various age groups. Researchers have conducted randomised clinical trials on these substances for many of their indications. This is important because the pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamics (PD) of drugs administered to paediatric patients are often different than in adults. Acute otitis media and community-acquired pneumonia are among the numerous indications for this drug. Both diseases often require a higher dose of the antibiotic, which is available in some forms of the drug marked as ES (extra strength), with a ratio of active substances 14:1 (600 mg + 42.9 mg). The specific ratio of amoxicillin to clavulanic acid determines the list of indications, as noted by the European Medicines Agency (EMA). Preparations containing amoxicillin and clavulanic acid at a ratio of 14:1 are taken into consideration especially when the infection is caused by bacterial pathogens with higher MIC values (minimum inhibitory concentration). (*Farm Współ 2021; 14: 211-216*), doi: 10.53139/FW.20211426

Keywords: amoxicillin/clavulanate, community-acquired pneumonia, otitis media, pharmacokinetics, pediatrics

Amoksycylina z kwasem klawulanowym, ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa, działanie bakteriobójcze oraz wysoką skuteczność, jest antybiotykiem powszechnie stosowanym w terapii przeciw-

bakteryjnej u dzieci [1-3]. To efektywne połączenie antybiotyku beta-laktamowego z naturalnie występującym inhibitorem beta-laktamaz, w formułacji doustnej, zostało wprowadzone do lecznictwa w Stanach

Zjednoczonych już w 1981 roku, dając początek licznym badaniom nad kolejnymi preparatami zawierającymi dwie synergicznie działające substancje lecznicze. Beta-laktamazy, poprzez hydrolizę pierścienia beta-laktamowego, były odpowiedzialne w dużym stopniu za rosnącą oporność bakterii m.in. na penicyliny i stało się oczywiste, że jedynie połączenie inhibitora tych enzymów z antybiotykiem beta-laktamowym, przedłuży ich wykorzystanie w terapii chorób infekcyjnych. Kwas klawulanowy, będąc antybiotykiem pochodzącym z fermentacji *Streptomyces clavuligerus*, wykazuje słabe działanie przeciwbakteryjne, jednak istotną klinicznie jest przede wszystkim jego aktywność wobec beta-laktamaz, z którymi tworzy kompleksy, blokuje aktywność w miejscu aktywnym i uniemożliwia ich działanie. Ponieważ kwas klawulanowy jest inhibitorem, który po związaniu z enzymem rozpada się i nie ulega już regeneracji, określany jest jako inhibitor „samobójca” (ang. „suicide” inhibitor). Dodatek kwasu klawulanowego do amoksycyliny zapobiega inaktywacji amoksycyliny przez beta-laktamazy patogenów takich jak: *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *E. coli*, *Proteus spp.*, czy *Bacterioides fragilis* [4,5]. Na rynku lekowym są dostępne preparaty do podania drogą doustną o wzrastającym stosunku amoksycyliny do kwasu klawulanowego, tj. 4:1, 7:1, 14:1, który rzutuje na sposób dawkowania. Określony stosunek obu substancji determinuje także wskazania, na co zwraca uwagę Europejska Agencja Leków (EMA) [6]. Stosowanie wysokich dawek u dzieci ułatwiają preparaty o podwyższonej mocy (ES), w których stosunek amoksycyliny do kwasu klawulanowego wynosi 14:1. Wskazania do stosowania tych leków obejmują: ostre zapalenie ucha środkowego oraz pozaszpitalne zapalenie płuc wywołane lub prawdopodobnie wywołane przez *Streptococcus pneumoniae* opornego na penicylinę, u dzieci w wieku od 3 miesięcy i masie ciała mniejszej niż 40 kg [7]. U dzieci o masie ciała powyżej 40 kg stosowane jest połączenie obu substancji w stosunku 7:1 [8].

Ostre zapalenie ucha środkowego (OZUŚ), według *Rekomendacji postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego* z 2016 roku, Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków, jest rozpoznawane na podstawie równoczesnego wystąpienia ostrych objawów chorobowych, takich jak ból ucha oraz widocznego zaczerwienienia, uwypuklenia w badaniu otoskopowym [9]. OZUŚ może mieć etiologię bakteryjną, jak i wirusową. Bakterie, które naj-

częściej wywołują OZUŚ to: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* [10]. Dolegliwości bólowe powinny być leczone ibuprofenem i/bądź paracetamolem, a w razie konieczności można rozważyć słaby opioid. Podanie antybiotyku nie jest zalecane we wszystkich przypadkach OZUŚ, jednak lek przeciwbakteryjny należy wdrożyć u dzieci z wadami twarzoczaszki, zespołem Downa, zaburzeniami odporności i nawracającymi zapaleniami ucha, ale także u dzieci poniżej 6. miesiąca życia, u dzieci poniżej 2. roku życia z obustronnym zapaleniem ucha środkowego, czy u dzieci z wysoką gorączką (>39°C) i znacznie nasilonymi dolegliwościami bólowymi i wymiotami [9]. Lekiem z wyboru, stosowanym w terapii OZUŚ u pacjentów pediatrycznych bez reakcji uczuleniowej na beta-laktamy, jest amoksycyлина, którą podaje się w dawce 20-90 mg/kg/dobę w 2 dawkach podzielonych co 12 godzin u dzieci o masie ciała poniżej 40 kg. U dzieci o masie ciała powyżej 40 kg: 500 mg co 8 godzin lub 750 mg do 1 g co 12 godzin, natomiast w ciężkich zakażeniach: 750 mg do 1 g co 8 godzin przez 10 dni [11]. Amoksycyлина z klawulanianem jest podawana w sytuacji nawrotu zakażenia do 7 dni od zakończenia terapii bądź przy wystąpieniu braku reakcji na amoksycylinę. Wówczas przez 10 dni dzieci o masie ciała poniżej 40 kg otrzymują dawkę 90+6,4 mg/kg/dobę w dwóch dawkach podzielonych zawiesziny o stosunku 14:1, a dzieci o masie ciała powyżej 40 kg – zawieszinę o stosunku substancji czynnych 7:1 w dawce 875 mg +125 mg trzy razy na dobę [7-9]. Odpowiednia terapia gwarantuje całkowite wyleczenie, trzeba jednak pamiętać, że w przypadku niemowląt istnieje większe ryzyko powikłań wynikających z choroby [10].

Pozaszpitalne zapalenie płuc (CAP, ang. community-acquired pneumonia) to „ostra infekcja miąższu płucnego u osób, które nie przebywały w szpitalu lub innym zakładzie opiekuńczo-leczniczym w ciągu 14 dni poprzedzających chorobę oraz u osób, u których objawy zapalenia płuc stwierdzono do 48 godzin od początku hospitalizacji (zakażenie nabyte poza szpitalem)” [12]. CAP może być wywołane zarówno przez bakterie, wirusy, grzyby, jak i pierwotniaki, jednak najczęściej ma etiologię bakteryjną. Drobnoustrojem, który najczęściej wywołuje CAP, bo odpowiada za aż 30-42% przypadków, jest *Streptococcus pneumoniae*. Inne czynniki etiologiczne to: *Klebsiella pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*,

Legionella pneumophila [9]. Przy diagnozie CAP u dzieci wykorzystuje się zarówno objawy podmiotowe, jak i przedmiotowe, do których należą m.in: gorączka, kaszel, ból w klatce piersiowej i duszność, *tachypnoe* (>60 oddechów/min u dzieci w wieku 0-1 miesiąca; >50 oddechów/min u dzieci w wieku 2-12 miesięcy; >40 oddechów/min u dzieci w wieku 2-5r.ż.; >20 odd./min u dzieci w wieku >5 lat), wciąganie międzyżebry, stłumienie odgłosu opukowego i trzeszczenia nad zmienionymi zapalnie polami płucnymi. Dodatkowo można wykorzystać badanie radiologiczne, badanie mikrobiologiczne (np. posiew płwociny), lecz nie są one zalecane rutynowo [12]. U dzieci o masie ciała poniżej 40 kg jest stosowana doustnie amoksycylina w dawkach podzielonych wynoszących 20-90 mg/kg/24 h przez 7-10 dni, natomiast u dzieci o masie ciała pow. 40 kg – 500 mg do 1 g co 8 godzin [11]. W przypadku nawrotu CAP – amoksycylina z kwasem klawulanowym (90 mg + 6,4 mg/kg/24 h co 12 godzin) [7].

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego zawierającego amoksycylinę z kwasem klawulanowym (600 mg+42,9 mg)/5 ml), proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, lek jest stosowany u dzieci o masie ciała <40 kg (w wieku ≥ 3 miesięcy) w dawce (90 + 6,4 mg)/kg/m.c./dobę w dwóch dawkach podzielonych. Aktualnie nie ma danych dotyczących stosowania produktów o podwyższonej mocy u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy [7].

Skuteczność przeciwbakteryjna antybiotyków beta-laktamowych wynika z czasu, w którym stężenie leku utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia hamującego (MIC, ang. *minimum inhibitory concentration*). MIC jest najmniejszym stężeniem antybiotyku lub chemioterapeutyku hamującym *in vitro* wzrost bakterii lub grzybów. Parametr PK/PD, którego wartość wskazuje na skuteczność prowadzonego leczenia amoksycyliną z kwasem klawulanowym to $T > MIC$. Wiele badań rekomenduje dążenie do wartości $fT > MIC$, a więc dla wolnej frakcji amoksycyliny, powyżej 40-50% [13,14]. Przy większej oporności patogenów i wyższej wartości MIC należy rozważać preparaty o wyższym stosunku amoksycyliny do kwasu klawulanowego. Warto jednak zwrócić uwagę na stałą dawkę jednostkową kwasu klawulanowego w preparatach o różnym stosunku obu substancji. W badaniach PK/PD wykazano bowiem, że takie stężenie inhibitora wystarcza do zahamowania docelowych beta-laktamaz. Ostateczna dawka dobową kwasu klawulanowego jest modyfikowana częstością aplikacji leku, chociaż nie powinno się przekraczać

jego dawki 3 x 125 mg/24h [6]. Dostępne preparaty amoksycyliny z kwasem klawulanowym do podania doustnego można podzielić na dwa rodzaje:

1. o niższym stosunku, tj. 4:1 i 7:1 oraz
2. o podwyższonej mocy, tj. 14:1.

Preparaty w stosunku 4:1 stosowane są 3 razy na dobę, w stosunku 7:1 i 14:1 – dwa razy na dobę, co zwiększa komfort prowadzonej terapii. Preparat amoksycyliny z kwasem klawulanowym w stosunku 4:1 będzie efektywny wobec szczepów *S. pneumoniae* z $MIC \leq 2$ $\mu\text{g/ml}$. Preparaty o wyższym stosunku są stosowane w przypadkach, gdy czynnik etiologiczny charakteryzuje się wyższą wartością MIC. Preparat amoksycyliny z kwasem klawulanowym w stosunku 14:1 powinien być skuteczny w eradykacji penicylinoopornych szczepów *S. pneumoniae* z MIC penicyliny 4 $\mu\text{g/ml}$ [6].

Amoksycylina z kwasem klawulanowym jest dobrze poznanym antybiotykiem, co ma duże znaczenie w aspekcie bezpieczeństwa farmakoterapii. Farmakokinetyka tego leku w różnych grupach wiekowych jest dobrze opisana, a dla wielu wskazań istnieją badania kliniczne z randomizacją. Jest to istotne, ponieważ farmakokinetyka (PK) i farmakodynamika (PD) leków w populacji pediatrycznej często jest odmienna niż u osób dorosłych. Dodatkowo istnieje szereg różnic między podgrupami w populacji pediatrycznej, tj. u wcześniaków, noworodków, niemowląt, dzieci i młodzieży, co utrudnia ustalenie jednego uniwersalnego schematu dawkowania dla wszystkich pacjentów. Obserwuje się także odmienne działania niepożądane leków w tej grupie chorych, dlatego tak ważne jest skrupulatne monitorowanie działań niepożądanych w przypadku leków stosowanych u dzieci [15]. Odmienności farmakokinetyczne dotyczące **wchłaniania** leków po podaniu doustnym u pacjentów pediatrycznych są znaczące (tabela I), co jest istotne klinicznie, ponieważ droga doustna jest najczęściej wybieraną drogą podania leku. Zmiany te obejmują przede wszystkim wydłużenie czasu pasażu żołądkowego u noworodków, zmniejszone wchłanianie w żołądku substancji o charakterze kwaśnym na skutek redukcji wydzielania kwasu solnego i w konsekwencji wzrostu pH oraz zmniejszone wchłanianie leków rozpuszczalnych w tłuszczach na skutek mniejszej produkcji kwasów żółciowych [16-19]. Warto też wspomnieć o zachodzących z wiekiem zmianach w aktywności transporterów lekowych, znajdujących się m.in. w ścianie jelita. Amoksycylina nie jest substratem dla

glikoproteiny P, co istotnie zmniejsza ryzyko interakcji na etapie wchłaniania. Badania sugerują jedynie pewien udział w transporcie jelitowym amoksycyliny transportera PEPT1 (SLC15A1), w przypadku, którego ekspresja u noworodków jest większa w porównaniu do osób dorosłych [18,20]. Co ważne dla klinicystów, amoksycylina po podaniu doustnym wchłania się bardzo dobrze (85-90%) i niezależnie od posiłku [1], choć przy wyższych dawkach absorpcja może mieć charakter nieliniowy [21]. Aby zmniejszyć niekorzystne działania ze strony przewodu pokarmowego lek należy przyjmować z początkiem posiłku [7]. Biodostępność kwasu klawulanowego jest dobra, wynosi bowiem ok. 60%. Pokarm oraz leki neutralizujące nie wpływają na jego wchłanianie [5].

Proces **dystrybucji** leku u dzieci jest zmieniony w porównaniu z dorosłymi z powodu większej zawartości wody w organizmie, zlokalizowanej głównie w przestrzeni zewnątrzkomórkowej. To determinuje większą objętość dystrybucji (V_d) leków hydrofilnych

(np. aminoglikozydy) i wyższe ich dawki. Leki lipofilne natomiast mają mniejszą V_d ze względu na mniejszą zawartość tkanki tłuszczowej. Ponadto obserwuje się mniejsze wiązanie leku z białkami i w konsekwencji wyższe stężenie wolnej frakcji leku. W przypadku leków wiążących się np. w 95% z białkami, wyparcie tylko 5% leku powoduje aż dwukrotny wzrost stężenia leku aktywnego farmakologicznie. Dodatkowo należy wziąć pod uwagę zmieniające się stężenie białek (albuminy, globuliny, α 1-glikoproteina kwaśna) i innych substancji endogennych (np. kwasy tłuszczowe), wiążących leki, które zachodzą z wiekiem, co utrudnia dokładne ustalenie stężenia aktywnego leku. Zaletą amoksycyliny i kwasu klawulanowego jest niewielki stopień wiązania z białkami (odpowiednio ok. 17 i 25%) [7], co istotnie zmniejsza ryzyko działań niepożądanych w sytuacji wypierania leku z połączeń z białkami. Jest to o tyle istotne, że stężenie białek zmienia się na etapach rozwoju dziecka, co przedstawiono w tabeli II [17]. Penetracja penicylin do miejsc

Tabela I. Czynniki wpływające na farmakokinetykę doustnych leków w populacji pediatrycznej [19]

Table I. Factors affecting oral drug pharmacokinetics in paediatric population [19]

parametr	zmiana w porównaniu do osób dorosłych	zmiana parametrów PK leków
pH w przewodzie pokarmowym	↑	F leków o charakterze słabych kwasów
czas opróżniania żołądka	↑	zmiana szybkości absorpcji
aktywność CYP3A4 (jelito)	↓	↑ F
aktywność GST-S (jelito)	↑	↓ F
aktywność transporterów lekowych	↓	↓ F
kompartment hydrofilny:lipofilny	↑	↑ V_d leków hydrofilnych ↓ V_d leków lipofilnych
wiązanie z białkiem	↓	↑ frakcji wolnej leku
metabolizm wątrobowy (reakcje I i II fazy)	↓	↓ klirensu wątrobowego
wydalanie nerkowe	↓	↓ klirensu nerkowego

PK- farmakokinetyka; F - biodostępność; GST - S - transferaza glutationowa;

Tabela II. Stężenie białek/substancji wiążących leki we krwi w zależności od wieku dziecka [17]

Table II. The plasma levels of protein/substances binding the drugs in paediatric patients [17]

parametr	noworodek	niemowlę	dziecko
białko całkowite	↓	↓	↔
albuminy	↓	↔	↔
globuliny	↓	↓	↔
α 1-glikoproteina kwaśna	↓	bd	↔
kwasy tłuszczowe	↑	↔	↔
bilirubina (wolna)	↑	↔	↔

bd - brak danych

bogato ukrwionych jest dobra, a jej stężenia w tkance płucnej, błonie śluzowej oskrzeli, wątrobie, nerce jest wysokie. Kwas klawulanowy także dobrze przenika do większości narządów [5].

Metabolizm u dzieci nie jest całkowicie wykształcony, dlatego zachodzi wolniej lub alternatywnymi szlakami. Efektem tych zmian jest wydłużenie biologicznego okresu półtrwania leków ($t_{0,5}$), ale także przemiana do metabolitów w innych proporcjach, potwierdzona m.in. dla paracetamolu czy kofeiny. W przypadku aktywnych farmakologicznie metabolitów, należy spodziewać się nasilenia działań niepożądanych [15]. Amoksycylina należy do grupy leków charakteryzujących się słabym metabolizmem, co klasyfikuje ją do klasy III systemu *Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System* (BDDCS; tabela III). Tylko 7-25% podanej dawki leku jest metabolizowane do kwasu penicylinowego. Niewielki metabolizm leku ogranicza ryzyko niekorzystnych interakcji, zarówno z innymi lekami, jak i składnikami pożywienia, będącymi inhibitorami lub induktorami enzymatycznymi. Kwas klawulanowy jest metabolizowany w znacznym stopniu, jednak nie powoduje interakcji.

Tabela III. System Klasyfikacji Biofarmaceutycznej z uwzględnieniem metabolizmu leku (BDDCS, ang. *Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System*), opracowany przez Wu and Benet [22,23]

Table III. Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS) by Wu and Benet [22,23]

Klasa I: Dobra rozpuszczalność Duży metabolizm	Klasa II: Słaba rozpuszczalność Duży metabolizm
Klasa III: Dobra rozpuszczalność Słaby metabolizm	Klasa IV: Słaba rozpuszczalność Słaby metabolizm

Wydalanie leków u dzieci, a szczególnie u wcześniaków i noworodków, wiąże się ze zmianami, które

obejmują zmniejszone ukrwienie nerek i czynność kanalików nerkowych, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszonej filtracji kłębuszkowej [15]. Kwas klawulanowy jest wydalany głównie przez nerki (50-70%), lecz kumulacja leku nie zachodzi przy niewydolności nerek z klirensiem kreatyniny powyżej 10 ml/min. Biologiczny okres półtrwania ($t_{0,5}$) kwasu klawulanowego i amoksycyliny wynosi ok. 1 h [5]. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego zawierającego amoksycylinę z kwasem klawulanowym (600 mg + 42,9 mg/5 ml), proszek do sporządzania zawiesiny doustnej, u pacjentów z klirensiem kreatyniny >30 ml/min zmiana dawki leku nie jest konieczna. U pacjentów z klirensiem kreatyniny <30 ml/min nie zaleca się stosowania produktów o podwyższonej mocy ze względu na brak dostępnych zaleceń dotyczących modyfikacji dawki [7].

Farmakokinetyka wielu leków u pacjentów pediatrycznych, w tym antybiotyków, nie jest dobrze poznana. Zachęty dla producentów leków pediatrycznych w postaci możliwości przedłużenia okresu ochrony patentowej leku w zamian za wykonanie badań klinicznych w tej szczególnej grupie chorych są szansą na określenie porównywalności losów leków w ustroju dziecka i dorosłego. Takich badań nadal jednak jest niewiele, dlatego stosowanie antybiotyku takiego jak amoksycylina z kwasem klawulanowym, o dobrze poznanym profilu bezpieczeństwa i który od wielu lat jest podawany dzieciom w różnym wieku niewątpliwie ułatwia terapię.

Konflikt interesów/Conflict of interest
Współpraca z firmą Sandoz.

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Edyta Szalek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 57

✉ szalekedyta@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. Klein JO. Amoxicillin/clavulanate for infections in infants and children: past, present and future. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(8 Suppl):S139-48.
2. Bottenfield GW, Burch DJ, Hedrick JA, et al. JT. Safety and tolerability of a new formulation (90 mg/kg/day divided every 12 h) of amoxicillin/clavulanate (Augmentin®) in the empiric treatment of pediatric acute otitis media caused by drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17(10):963-8.

3. Dagan R, Hoberman A, Johnson C, et al. Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin/clavulanate in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(9):829-37.
4. Korzeniewska-Rybicka I. Inhibitory β -laktamaz – koncepcja nienowa, wciąż z przyszłością. *Medical Tribune*; 2017(11). <https://podyplomie.pl/medical-tribune/29124,inhibitory-laktamaz-koncepcja-nienowa-wciaz-z-przyszloscia> (data wejścia 09.09.2021).
5. Dzierżanowska D. Antybiotykoterapia praktyczna. Bielsko-Biała, a-medica press, 2008.
6. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/augmentin-article-30-annex-ii_pl.pdf (data wejścia 09.09.2021).
7. Amoksiklav ES, (600 mg+42,9 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
8. Amoksiklav, (400 mg + 57 mg)/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
9. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego, 2016. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków.
10. <https://www.mp.pl/pacjent/otolaryngologia/choroby/choroby-uszu/177491,ostre-zapalenie-ucha-srodkowego> (data wejścia 09.09.2021).
11. Ospamox, 250 mg/5 ml, 500 mg/5 ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej. Charakterystyka Produktu Leczniczego.
12. Bielska DE. Zapalenie płuc u dzieci – do kiedy można leczyć w domu. *Pediatrics po Dyplomie*, 2016. <https://podyplomie.pl/pediatrics/24534,zapalenie-pluc-u-dzieci-do-kiedy-mozna-leczyc-w-domu> (data wejścia 09.09.2021).
13. Seikel K, Shelton S, McCracken GH. Middle ear fluid concentrations of amoxicillin after large dosages in children with acute otitis media. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16(7):710-1.
14. Islaa A, Trocóniz IF, Canut A, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of amoxicillin, amoxicillin/clavulanate and ceftriaxone in the treatment of paediatric acute otitis media in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(3):167–73.
15. Jaehde U, Radziwill R, Kloft C, Farmacja kliniczna, red. wyd. pol. Wiela-Hojeńska A, Grześkowiak E, Jąźwińska-Tarnawska E i in. Wrocław, MedPharm Polska, 2014.
16. O’Hara K. Paediatric pharmacokinetics and drug doses. *Aust Prescr*. 2016;39:208–10.
17. Batchelor HK, Marriott JF. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;79(3):395–404.
18. Eidelman C, Abdel-Rahman SM. Pharmacokinetic considerations when prescribing in children. *Int J Pharmacokinet*. 2016;1(1):69–80.
19. Lu H, Rosenbaum S. Developmental Pharmacokinetics in Pediatric Populations. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2014;19(4):262–76.
20. Bretschneider B, Brandsch M, Neubert R. Intestinal Transport of β -Lactam Antibiotics: Analysis of the Affinity at the H⁺/Peptide Symporter (PEPT1), the Uptake into Caco-2 Cell Monolayers and the Transepithelial Flux. *Pharm Res*. 1999;16(1):55–61.
21. de Velde F, de Winter BCM, Koch BCP, et al. Non-linear absorption pharmacokinetics of amoxicillin: consequences for dosing regimens and clinical breakpoints Mouton. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(10):2909-17.
22. Wu CY, Benet LZ. Predicting drug disposition via application of BCS: transport/absorption/ elimination interplay and development of a biopharmaceutics drug disposition classification system. *Pharm Res*. 2005;22(1):11-23.
23. Shugarts S, Benet LZ. The Role of Transporters in the Pharmacokinetics of Orally Administered Drugs. *Pharm Res*. 2009;26(9):2039–54.