



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA
OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI
DELLE AZIENDE SANITARIE



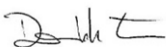

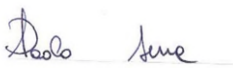

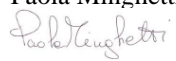
SOCIETÀ
ITALIANA
FARMACISTI
PREPARATORI

Istruzione Operativa per l'allestimento di Amoxicillina e Potassio Clavulanato sospensione orale (400 mg/57 mg/5 mL)

INDICE:

1	SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	2
2	CARATTERISTICHE	2
3	PRODOTTI IN COMMERCIO	2
4	INDICAZIONI D'USO	3
5	FORMULAZIONE	3
6	CONTROLLI SUL PRODOTTO FINITO	6
7	CONSERVAZIONE ED ETICHETTATURA	7
8	STABILITÀ DEL PREPARATO	7
9	REGIME DI DISPENSAZIONE E FONTI NORMATIVE	7
10	BIBLIOGRAFIA	8

STATO DELLE REVISIONI:

Rev.	Data	Modifica	Redazione	Verifica contenuti e conformità UNI EN ISO 9001 in vigore	Approvazione
00	21/06/2023	Prima emissione	Coord. ASC Galenica Clinica SIFO Davide Zanon *  e Presidente SIFAP Paola Minghetti* 	(UNI EN ISO 9001:2015) RDQ SIFO Segreteria GQ Paolo Serra 	Presidente SIFO Arturo Cavaliere  Presidente SIFAP Paola Minghetti 

* per il Gruppo di Lavoro: **Coordinatori:** Davide Zanon (SIFO), Marco Fortini (SIFAP);
per SIFO: Gabriele Bagolini, Emilia Falcone, Nicola Nigri, Irene Sottile e ASC Galenica Clinica; **per SIFAP:**
Adalberto Fabbriconi, Matteo Favero, Gianfilippo Palmieri, Alberto Ramella, Armando Vellano.

**Questo documento è di proprietà di SIFO e SIFAP.
Ogni riproduzione, se non autorizzata esplicitamente, è vietata**



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA
OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI
DELLE AZIENDE SANITARIE



1 SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente istruzione operativa -redatta da SIFAP e Area Scientifico-culturale Galenica SIFO- approvata da SIFAP e SIFO, riguarda l'allestimento di preparazioni per uso orale a base di Amoxicillina e Acido Clavulanico, da allestire in caso di carenza del medicinale di origine industriale. L'allestimento del preparato deve avvenire presso il laboratorio della farmacia, nel rispetto delle NBP.

L'*Amoxicillina* è una penicillina semisintetica che deriva dall'acido 6-amino penicillanico. Ha un meccanismo d'azione battericida che si esplica per inibizione della sintesi del peptidoglicano, che è un costituente essenziale della parete batterica.
L'*Acido Clavulanico* ha una struttura beta-lattamica correlata alle penicilline, ma non esercita da solo un effetto antibatterico, piuttosto inibisce alcuni enzimi beta-lattamasi prevenendo l'inattivazione dell'amoxicillina.

Le specie di microorganismi Gram-positivi e Gram-negativi più comunemente suscettibili alla somministrazione delle due molecole, altrimenti resistenti all'Amoxicillina, sono: *Streptococcus pyogenes* (ed altri beta-emolitici), *Enterococcus faecalis*, *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus agalactiae*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* (meticillino-sensibili), Stafilococchi coagulasi-negativi meticillino-sensibili, *Haemophilus influenzae*, *Capnocytophaga spp*, *Eikenella corrodens*, *Moraxella catarrhalis*, *Pasteurella multocida*, *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella spp*.

2 CARATTERISTICHE

L'Amoxicillina triidrato è una polvere cristallina bianca o quasi bianca pressoché inodore e dal sapore amaro. È leggermente solubile in acqua e una soluzione acquosa allo 0,2% ha un pH tra 3,5 e 6. 1,15 g di Amoxicillina triidrato corrispondono approssimativamente ad 1 g di Amoxicillina. Amoxicillina è soggetta a idrolisi dell'anello beta-lattamico a pH alcalino. Il pH ideale per la stabilità è di 5,77 (5,8-6,5).

Il Potassio Clavulanato è il sale di potassio dell'Acido Clavulanico e si presenta come una polvere cristallina bianca o quasi bianca. È un sale igroscopico ed è molto solubile in acqua e leggermente solubile in etanolo. 1,19 g di Potassio Clavulanato equivalgono approssimativamente a 1 g di Acido Clavulanico. La stabilità in acqua è ottimale a pH di 6,0-6,3.

La BP 2023 riporta la sospensione orale Amoxicillina/Acido Clavulanico: è una sospensione contenente Amoxicillina triidrato e Potassio clavulanato in un veicolo aromatizzato adatto. Viene preparato disperdendo gli ingredienti in polvere (principi attivi ed eccipienti) nel volume specificato di acqua appena prima dell'uso.

3 PRODOTTI IN COMMERCIO

La sospensione in commercio, quando ricostituita, contiene per 1 mL: Amoxicillina triidrato equivalente ad Amoxicillina 80 mg e Potassio Clavulanato equivalente a 11,4 mg di Acido Clavulanico (400 mg/57 mg/5 mL).



4 INDICAZIONI D'USO

La combinazione di Amoxicillina ed Acido Clavulanico è indicata in adulti e bambini nel trattamento di: sinusiti batteriche acute, otite media acuta, esacerbazioni acute di bronchiti croniche, polmonite acquisita in comunità, cistite, pielonefrite, infezioni della pelle e dei tessuti molli (cellulite, morsi di animali, ascesso dentale grave con celluliti diffuse), infezioni ossee ed articolari (osteomielite).

La polvere per sospensione orale trova utilizzo nella popolazione pediatrica: in bambini con peso <40 kg, in base alla patologia da trattare, possono essere prescritte dal medico sia una dose più bassa compresa tra 25 mg/3,6 mg/kg/die e 45 mg/6,4 mg/kg/die, sia una dose più alta pari a 70 mg/10 mg/kg/die. In entrambi i casi la dose è suddivisa in due somministrazioni giornaliere, una ogni 12 ore.

Nei bambini con peso maggiore o uguale a 40 kg, si utilizzano le formulazioni per adulti.

5 FORMULAZIONE

5.1. Allestimento a partire dalla materia prima

Composizione quali-quantitativa per la preparazione di polvere per sospensione orale sufficiente all'ottenimento di **35 mL** di sospensione orale (400 mg/57 mg/5 mL) dopo ricostituzione.

Ingredienti	Quantità	
Amoxicillina triidrato	3,220 (equivalente a AMOXICILLINA 2,800 g)	g
Potassio Clavulanato	0,475 (equivalente a AC. CLAVULANICO 0,399 g)	g
Sorbitolo	10,5	g
Aroma fragola polvere	70	mg
Carbossimetilcellulosa sodica		
viscosità 390 mPa*s di una soluzione 1% a 25°C	168	mg
viscosità 495 mPa*s soluzione al 2%	252	mg
Nipagina sodica	35	mg
Aspartame	140	mg
Acido citrico anidro	50	mg
Sodio citrato trisodico biidrato	270	mg

- pesare accuratamente tutti i componenti;
- aggiungere in mortaio e miscelare secondo tecnica delle diluizioni geometriche;
- trasferire la polvere in un flacone di vetro ambrato avente appropriato volume (50 mL);
- chiudere il flacone ed etichettare secondo il punto 7;
- il contenitore utilizzato è di **vetro** con tappo a sigillo e **siringa dosatrice** da 5 mL.

NB: i flaconi di vetro devono essere precedentemente tarati volumetricamente, utilizzando strumenti di misurazione di precisione: su ciascun flacone di vetro deve essere riportata, con mezzo indelebile, una tacca in corrispondenza dei 35 mL oppure segnalato il volume finale incollando in sua corrispondenza il bordo superiore dell'etichetta. La taratura si può peraltro effettuare, con praticità, usando la bilancia e pesando direttamente dentro il flacone i necessari grammi di acqua depurata (densità = 1), evitando così il passaggio dal cilindro graduato.



La polvere per sospensione orale, preventivamente agitata, dovrà essere dispersa dal farmacista/*caregiver* aggiungendo nel flacone un volume di acqua sufficiente a raggiungere la “tacca” riportata, per ottenere una sospensione con la stessa concentrazione della sospensione di Amoxicillina ed Acido Clavulanico presente in commercio (400 mg/57 mg/5 mL). Per uniformare il contenuto della sospensione è necessario agitare bene e a lungo (almeno un minuto) il flacone dopo l’aggiunta dell’acqua: riportarlo nelle istruzioni scritte ed eventualmente spiegarlo agli utenti.

A questo punto, il paziente/*caregiver* potrà prelevare il volume di preparazione indicato nella prescrizione dal medico curante per il peso del bambino.

Si consiglia vivamente di allegare alla preparazione opportune istruzioni scritte per la ricostituzione della sospensione, la somministrazione e la pulizia della siringa.

Per l’allestimento di 70 mL di sospensione oppure di 140 mL, i quantitativi sopra riportati sono semplicemente da moltiplicare in proporzione. I flaconi di vetro dovranno avere volume sempre superiore, ad esempio 100 mL per i 70 mL finali di sospensione e 150 per quella da 140 mL.

5.2. Allestimento a partire da compresse/capsule/bustine

Composizione quali-quantitativa per la preparazione di polvere per sospensione orale sufficiente all’ottenimento di 35 mL di sospensione orale (400 mg/57 mg/5 mL) dopo ricostituzione.

Ingredienti	Quantità	
Amoxicillina/Ac. Clavulanico cpr 875/125 mg	3,2	compresse
Sorbitolo	10,5	g
Aroma fragola polvere	70	mg
Carbossimetilcellulosa sodica		
viscosità 390 mPa*s di una soluzione 1% a 25°C	168	mg
viscosità 495 mPa*s soluzione al 2%	252	mg
Nipagina sodica	35	mg
Aspartame	140	mg
Acido citrico anidro	50	mg
Sodio citrato trisodico biidrato	270	mg

- pesare 4 compresse di Amoxicillina/Ac. Clavulanico 875/125 mg;
- calcolare il peso medio delle stesse (*pm*);
- polverizzare finemente in mortaio le 4 compresse fino ad ottenere una polvere omogenea
- setacciare e recuperare tutta la polvere;
- per sapere quanta polvere sia necessaria per la preparazione, moltiplicare il *pm* ottenuto per 3,2;
- pesare accuratamente tutti i componenti;
- aggiungere in mortaio e miscelare secondo tecnica delle diluizioni geometriche;
- trasferire la polvere in un flacone di vetro ambrato avente appropriato volume (50 mL);
- chiudere il flacone ed etichettare secondo il punto 7;
- il contenitore utilizzato è di **vetro** con tappo a sigillo e **siringa dosatrice** da 5 mL.

Prove di allestimento preliminari



Per le prove di allestimento è stato utilizzato Amoxicillina + Acido clavulanico 875 + 125 mg compresse, polverizzato in mortaio e successivamente setacciato (setaccio da 180-250 micron).
Eccipienti presenti: silice colloidale anidra, magnesio stearato, sodio amido glicolato, cellulosa microcristallina, idrossipropilmetilcellulosa, talco, titanio diossido, dietilftalato, dimeticone.

Dato il valore di **pH** ottimale per la sospensione compreso tra 5,8 e 6,5 (che si consiglia di verificare in una preparazione pilota) sono state effettuate le seguenti valutazioni:

- utilizzo di sorbitolo e aspartame in analogia ai farmaci industriali Amoxicillina + Ac. Clavulanico bustine o sospensione per os
- utilizzo di un preservante attivo a pH superiore a 5; individuata nipagina sodica per la sua migliore solubilità rispetto alla nipagina
- utilizzo di un tampone citrato che possa mantenere il pH tra 5,8 – 6.

In alternativa alle compresse

Si possono utilizzare **bustine** di Amoxicillina e Acido Clavulanico, contenenti amoxicillina triidrato corrispondente a 875 mg di amoxicillina e potassio clavulanato corrispondente a 125 mg di acido clavulanico (silice colloidale idrata, aroma gusto arancia, aspartame). In tal caso considerare che il medicinale di partenza contiene già edulcoranti ed aromi e non sono necessarie polverizzazione e setacciatura.

In alternativa alla carbossimetilcellulosa

Si possono utilizzare, come sospendenti, **gomma xantano** (viscosità ≥ 1200 cP) **0,2%**, **ipromellosa** (viscosità 75000-140000 mPa·s) **0,2%** e **silice colloidale anidra 0,2%** tutti e tre insieme, in analogia al medicinale industriale. Istruire il *caregiver* ad agitare vigorosamente per ottenere la sospensione.

NB: i flaconi di vetro devono essere precedentemente tarati volumetricamente, utilizzando strumenti di misurazione di precisione: su ciascun flacone di vetro deve essere riportata, con mezzo indelebile, una tacca in corrispondenza dei 35 mL oppure segnalato il volume finale incollando in sua corrispondenza il bordo superiore dell'etichetta. La taratura si può peraltro effettuare, con praticità, usando la bilancia e pesando direttamente dentro il flacone i necessari grammi di acqua depurata (densità = 1), evitando così il passaggio dal cilindro graduato.

La polvere per sospensione orale, preventivamente agitata, dovrà essere dispersa dal farmacista/*caregiver* aggiungendo nel flacone un volume di acqua sufficiente a raggiungere la “tacca” riportata, per ottenere una sospensione con la stessa concentrazione della sospensione di Amoxicillina ed Acido Clavulanico presente in commercio (400 mg/57 mg/5 mL). Per uniformare il contenuto della sospensione è necessario agitare bene e a lungo (almeno un minuto) il flacone dopo l’aggiunta dell’acqua: riportarlo nelle istruzioni scritte ed eventualmente spiegarlo agli utenti.

A questo punto, il paziente/*caregiver* potrà prelevare il volume di preparazione indicato nella prescrizione dal medico curante per il peso del bambino.

Si consiglia vivamente di allegare alla preparazione opportune istruzioni scritte per la ricostituzione della sospensione, la somministrazione e la pulizia della siringa.

Per l’allestimento di 70 mL di sospensione oppure di 140 mL, i quantitativi sopra riportati sono semplicemente da moltiplicare in proporzione. I flaconi di vetro dovranno avere volume sempre superiore, ad esempio 100 mL per i 70 mL finali di sospensione e 150 per quella da 140 mL.



5.3. Allestimento a partire da compresse/capsule/bustine per allestire cartine preosate

- Pesare un numero di capsule/compresses/bustine della associazione in commercio contenente amoxicillina e acido clavulanico in eccesso rispetto alla quantità necessaria, solitamente circa il 10% in peso, prescritta dal medico;
- È necessario prestare attenzione all'esatta quantità di principio attivo nominalmente descritta nel prodotto commerciale (compresses da 875/125 mg Amoxicillina/Acido Clavulanico);
- tritare in mortaio le capsule/compresses/bustine fino ad ottenere una polvere omogenea;
- setacciare e recuperare tutta la polvere, forzando con il pestello la polvere stessa attraverso le maglie del setaccio;
- calcolare il quantitativo di miscela corretto da pesare in relazione al dosaggio prescritto;
- allestire le singole cartine o buste saldate pesando ognuna delle cartine/bustine;
- chiudere le singole cartine ed etichettare secondo il punto 7;
- si consiglia di allegare alla preparazione opportune istruzioni per la sospensione;
- istruire il *caregiver* per la somministrazione del medicinale mediante sospensione della polvere in acqua o in succo di arancia o mela subito prima della somministrazione.

Dispositivi e attrezzature necessari all'operazione di allestimento

Al fine di evitare contaminazioni crociate è opportuno lavorare in aree separate e dedicate, adoperando attrezzature e DPI ad uso esclusivo. In alternativa si raccomanda una separazione almeno temporale, preceduta e seguita da un'accurata ed appropriata pulizia degli arredi e degli strumenti, preferibilmente con soluzioni a base di perossido di idrogeno o ipoclorito di sodio. L'utilizzo di forti ossidanti può prevedere l'uso successivo di agenti neutralizzanti e volatili (acqua purificata o isopropanolo) per minimizzare i danni sulle superfici.

Si consiglia l'uso di:

- Guanti monouso
- Cappa chimica e mascherina FFP2
- Occhiali protettivi a tenuta
- Tuta protettiva

Le molecole a struttura beta-lattamica sono sostanze sensibilizzanti. Ridurre al minimo la generazione e l'accumulo di polvere. L'esposizione eccessiva può aggravare l'asma preesistente e altri disturbi respiratori.

È bene riferirsi inoltre a quanto previsto dal PIC/S, Chapter 3, Production Areas, pagg. 13-18.

6 CONTROLLI SUL PRODOTTO FINITO

- Verifica della correttezza delle procedure eseguite.
- Controllo dell'aspetto.
- Controllo del confezionamento, in particolare della sua tenuta.
- Controllo dell'uniformità di massa (se cartine)
- Verifica della corretta compilazione dell'etichetta.
- Verifica della presenza della "tacca" per la ricostituzione della sospensione.
- Verifica del volume occupato dalla sospensione (se ricostituita in farmacia).
- Verifica della ridispersibilità delle fasi (se sospensione ricostituita in farmacia).



7 CONSERVAZIONE ED ETICHETTATURA

La preparazione solida a base di Amoxicillina ed Acido Clavulanico deve essere conservata in un luogo fresco e asciutto, al riparo dalla luce.

Le sospensioni ricostituite a base di Amoxicillina ed Acido Clavulanico devono essere conservate a temperatura compresa tra 2-8°C in contenitori di vetro ambrato preferibilmente con tappo e sottotappo in polietilene.

In etichetta:

- **Cartine/bustine:** Conservare in un luogo fresco e asciutto, al riparo dalla luce per massimo 6 mesi.
- **Polvere per sospensione orale:** Conservare in un luogo fresco e asciutto, al riparo dalla luce per massimo 6 mesi.
- **Sospensione ricostituita:** Conservare tra 2-8 °C per **7 giorni**. Agitare sempre bene prima dell'uso.

Etichettare secondo NBP, paragrafo 9, pag. 1422. Dove si prevede anche: “dettagliate istruzioni e eventuali precauzioni per il corretto uso e conservazione, l’indicazione e, se del caso, le modalità di eliminazione dei contenitori e del contenuto non utilizzato. In mancanza di spazio, le indicazioni potranno essere riportate su un’etichetta aggiuntiva applicata sul contenitore o, qualora ciò non fosse possibile, fornite su un foglio opportunamente allegato al contenitore stesso, anche ricorrendo all’uso di pittogrammi”.

Allegare fac simile foglietto illustrativo per pazienti e caregivers

8 STABILITÀ DEL PREPARATO

Massimo 6 mesi a temperatura ambiente per la polvere per sospensione orale.

La sospensione ricostituita può essere conservata **tra 2-8 °C per 7 giorni**.

La sospensione rimanente deve essere smaltita e non può essere utilizzata per la somministrazione successiva.

9 REGIME DI DISPENSAZIONE E FONTI NORMATIVE

Regime di dispensazione: ricetta ripetibile in base al p.to 12 della Tabella N. 4 della FU XII edizione.

Cartine/buste: Allestite come **Magistrale** applicare la Tariffa Nazionale dei Medicinali (TNM) e riportare prezzo scorporato in etichetta.

Polvere da ricostituire: Allestita come **Ufficinale** in base alla BP, prezzo in cifra unica, che non può mai superare quello calcolato secondo la TNM.



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA
OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI
DELLE AZIENDE SANITARIE



10 BIBLIOGRAFIA

- *Co-amoxiclav Oral Suspension*, British Pharmacopoeia 2023
- Craven J. FDA releases guidance on compounding beta-lactam products in shortage. Regulatory News. November 23, 2022. www.raps.org/news-and-articles/news-articles/2022/11/fda-releases-guidance-on-compounding-beta-lactam-p. Accessed November 23, 2022.
- Stoppa L. Area Ispezioni e Certificazioni AIFA, *GMP e farmaci ad alta attività: riferimenti normativi*, Istituto Internazionale di Ricerca – Composti Farmaceutici ad Alta Attività - Milano, 11-12 Marzo 2014
- EU-GMP Eudralex vol. IV
- European Pharmacopoeia 10th Ed., *Potassium clavulanate monograph*
- Martindale - The Extra Pharmacopoeia, 31st Edition, *Clavulanic Acid/Potassium Clavulanate Monograph*, p.211
- Medicamentaonline – Società Cooperativa Farmaceutica
- Peace et al., *Stability of reconstituted amoxicillin clavulanate potassium under simulated in-home storage conditions*, Journal of Applied Pharmaceutical Science 02 (01); 2012: 28-31
- PIC/S Guide to manufacturing practice for medicinal products, part I, PE 009-16, 1 February 2022
- Scheda di dati di sicurezza *Amoxicillin Trihydrate Solid Formulation*, MSD, Data di revisione 01.10.2022
- Scheda di dati di sicurezza *Amoxicilline Trihydrate*, Fagron Italia, Data di revisione 19.04.2023
- Trissel's Stability of Compounded Formulations, American Pharmacists Association
- Yu-Hsing Tu et al., *Stability of amoxicillin trihydrate-potassium clavulanate in original containers and unit dose oral syringes*, American Journal of Hospital Pharmacy Vol 45 May 1988