





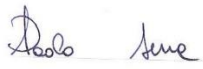

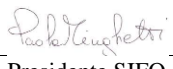


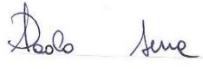


Istruzione Operativa per l'allestimento di Amoxicillina sospensione orale (250 mg/5 mL flacone da 100 mL)

INDICE:

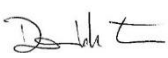

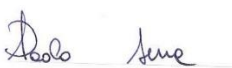


1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE³
2. CARATTERISTICHE³
3. PRODOTTI IN COMMERCIO³
4. INDICAZIONI D'USO³
5. FORMULAZIONE⁴
6. CONTROLLI SUL PRODOTTO FINITO⁷
7. CONSERVAZIONE ED ETICHETTATURA⁷
8. STABILITÀ DEL PREPARATO⁸
9. REGIME DI DISPENSAZIONE E FONTI NORMATIVE⁸

Bibliografia:88

STATO DELLE REVISIONI:

Rev.	Data	Modifica	Redazione	Verifica contenuti e conformità UNI EN ISO 9001 in vigore	Approvazione
00	15/05/2023	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 
01	22/05/2023	Aggiornamento delle modalità di allestimento (par.5)	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 



02	22/06/2023	Aggiornamento delle modalità di allestimento (par.5)	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 Bagaglini, 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.**

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 sospensioni per uso orale a base di Amoxicillina, 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. La molecola è perciò attiva su numerosi microorganismi Gram-positivi e Gram-negativi quali: *Streptococcuspyogenes*, *Streptococcusviridans*, *Streptococcusfaecalis*, *Streptococcuspneumoniae*, *Corynebacterium species*, *Staphylococcus aureus* (penicillino-sensibile), *Staphylococcusepidermidis*, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, *Bordetellapertussis*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Escherichia coli*, *Salmonella species*, *Shigella species*, *Proteus mirabilis*, *Brucella species*.

2. CARATTERISTICHE

L'Amoxicillina triidrata, 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.

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).

La BP 2022 riporta come specifiche di pH 4.0-7.0.

3. PRODOTTI IN COMMERCIO

La sospensione (da ricostituire) in commercio contiene Amoxicillina triidrata 57,4 mg equivalente a Amoxicillina 50 mg per 1 mL (250 mg/5 mL).

4. INDICAZIONI D'USO

Infezioni da germi sensibili all'amoxicillina: infezioni acute e croniche delle vie respiratorie, infezioni otorinolaringoiatriche e stomatologiche; infezioni dell'apparato urogenitale, infezioni enteriche e delle vie biliari; infezioni dermatologiche e dei tessuti molli; infezioni di interesse chirurgico.

La amoxicillina è indicata nell'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*, producendo un conseguente decremento della ricorrenza dell'ulcera peptica.



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



SOCIETÀ
ITALIANA
FARMACISTI
PREPARATORI

La polvere per sospensione orale trova utilizzo nella popolazione pediatrica: 40-90 mg/kg/die, suddivisi in 3 somministrazioni, una ogni 8 ore.

In relazione al peso corporeo del bambino, le dosi sono le seguenti: fino a 10 kg di peso corporeo: 2,5 mL ogni 8 ore; fra 10 e 25 kg di peso corporeo: 5 mL ogni 8 ore; oltre 25 kg di peso corporeo: 10 mL ogni 8 ore.

Le dosi sopra indicate possono essere aumentate a giudizio del medico.

La durata del trattamento deve essere stabilita in rapporto all'evoluzione della forma infettiva.

Eccipienti con effetti noti nel prodotto con AIC:

Zimox sospensione orale: **sodio benzoato [E211], saccarosio, sodio.**

5. FORMULAZIONE

5.1 Allestimento a partire dalla materia prima

Forma farmaceutica: Sospensione orale Amoxicillina (250 mg/5 mL)

Composizione quali-quantitativa

Ingredienti	quantità	
Amoxicillina triidrata	5,74 (equivalente a AMOXICILLINA 5 g)	g
Aroma ciliegia (o altro)	0,2	g
Destrosio monoidrato	30	g
Idrossipropilmetilcellulosa	0,8	g
Acqua purificata	q.b. 100	mL

Metodo di preparazione nel caso di utilizzo di materia prima di grado farmaceutico

NB: lavorare a volume (m/V) utilizzando strumenti di misurazione volumetrica di precisione o bechers precedentemente tarati accuratamente

- pesare e misurare accuratamente ogni componente;
- bollire di fresco per 15 minuti l'acqua depurata;
- prelevare circa 70 mL di acqua a 70-80°C e lentamente, sotto moderata agitazione, aggiungere a pioggia un po' per volta l'idrossipropilmetilcellulosa;
- mantenere sotto costante agitazione, fino a raffreddamento e omogenea dispersione dell'idrossipropilmetilcellulosa.
- aggiungere il destrosio, l'amoxicillina triidrata e l'aroma e mescolare bene evitando di inglobare aria;
- portare a volume con acqua purificata e mescolare bene;
- confezionare in contenitori di vetro ambrato;
- etichettare secondo il punto 7.

5.2 Allestimento a partire dalle compresse/capsule

Nel caso di carenza di materia prima, si può allestire la sospensione a partire da compresse/capsule facendo attenzione all'esatta quantità di attivo nominalmente descritta nel prodotto commerciale (compresse/capsule da 1g).

Data la quantità di polvere presente, trattandosi di attivo addizionato di eccipienti, è necessario aggiustare la quantità di agente viscosizzante in modo da non rendere troppo viscosa la sospensione finale.



Forma farmaceutica: Sospensione orale Amoxicillina (250 mg/mL)

Composizione quali-quantitativa

Ingredienti	quantità	
Amoxicillina compresse 1g	5*	cprs
Aroma ciliegia (o altro)	0,2	g
Destrosio monoidrato	30	g
Idrossipropilmetilcellulosa	0,6	g
Acqua purificata	q.b. 100	mL

NB: lavorare a volume (m/V) utilizzando strumenti di misurazione volumetrica di precisione o bechers precedentemente tarati accuratamente

- pesare e misurare accuratamente ogni componente;
- *NB: pesare almeno 6 compresse e calcolare il peso medio delle stesse (*pm*). A questo punto **polverizzare le compresse fino all'ottenimento di una polvere omogenea**; setacciare la polvere (setacci tra 300-100 micron)
- Per sapere quanta polvere è necessaria per la preparazione, moltiplicare il *pm* ottenuto per 5; quindi, recuperare/pesare il quantitativo calcolato dalla polvere setacciata
- bollire di fresco **per 15 minuti** l'acqua depurata;
- prelevare circa **70 mL di acqua a 70-80°C** e lentamente, sotto **moderata** agitazione, aggiungere a pioggia un po' per volta l'idrossipropilmetilcellulosa;
- **mantenere sotto costante agitazione, fino a raffreddamento e omogenea dispersione dell'idrossipropilmetilcellulosa.**
- aggiungere il destrosio e l'aroma e mescolare bene;
- **aggiungere la polvere contenente amoxicillina e disperderla omogeneamente mantenendo sotto agitazione**
- portare a volume con acqua purificata e mescolare bene **evitando di inglobare aria;**
- confezionare in contenitori di vetro ambrato;
- etichettare secondo il punto 7.

5.3 Allestimento secondo BP **(polvere per sospensione da ricostituire)**

Nella BP è presente la monografia *Amoxicillin Oral Suspension*, relativa alla preparazione di una sospensione di Amoxicillina triidrato da ricostituire prima dell'uso. Pertanto, è possibile allestire la Sospensione orale Amoxicillina (250 mg/5 mL) in multiplo utilizzando come riferimento la suddetta monografia.

Amoxicillina 50mg/ml polvere per sospensione da ricostituire in 100 mL

amoxicillina	5 g o 5 compresse (a seconda della disponibilità del p.a.)
aroma fragola polvere	200 mg
saccarosio	30 g
nipagina sodica	100 mg
carbrossimetilcellulosa sodica	(*)

(*) in base al grado di CMC:



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



SOCIETÀ
ITALIANA
FARMACISTI
PREPARATORI

- 480 mg CMC sodica (390 mPa*s soluzione 1%), oppure
- 720 mg CMC sodica (495 mPa*s soluzione al 2%).

N.B. il pH è compreso tra 5,8 e 6,1 valutato a 7 giorni dalla ricostituzione con conservazione in frigo (2-8°C). Alla luce di questo valore non è stato aggiunto un sistema tampone.

- pesare il principio attivo o le compresse;
- NB: nel caso si parta da compresse, pesare almeno 6 compresse e calcolare il peso medio delle stesse (*pm*). A questo punto polverizzare fino ad ottenere una polvere omogenea. Setacciare (setacci tra 300-100 micron). Per sapere quanta polvere è necessaria per la preparazione, moltiplicare il *pm* ottenuto per 5; quindi, recuperare/pesare il quantitativo calcolato dalla polvere setacciata;
- pesare accuratamente tutti i componenti;
- macinare il saccarosio;
- aggiungere in mortaio e miscelare secondo tecnica delle diluizioni geometriche;
- i flaconi di vetro scuro 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 100 mL oppure segnalato il volume finale incollando in sua corrispondenza il bordo superiore dell'etichetta;
- inserire la polvere nel flacone, chiudere ed etichettare secondo il punto 7.

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 100 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 sospensione si ricostituisce con acqua nel flacone agitando per 40 secondi. La ricostituzione può essere fatta dal farmacista in farmacia prima della consegna o dal *caregiver* al proprio domicilio.

La preparazione deve essere allestita utilizzando opportuni eccipienti e/o basi pronte, in forma di polveri predosate, in modo da garantire l'ottenimento di una sospensione omogenea a seguito dell'aggiunta di uno specificato volume di acqua immediatamente prima dell'uso. Gli eccipienti e/o basi pronte selezionate devono essere conformi ai requisiti di farmacopea per polveri e granulati per soluzioni e sospensioni orali.

L'etichetta deve riportare le indicazioni per una corretta ricostituzione prima dell'uso. Una volta ricostituita, deve essere verificata l'omogeneità della sospensione.



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



SOCIETÀ
ITALIANA
FARMACISTI
PREPARATORI

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

L'amoxicillina triidrata è una sostanza sensibilizzante. 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

Per sospensione e polvere da ricostituire:

- Verifica della correttezza delle procedure eseguite
- Controllo dell'aspetto
- Controllo del confezionamento in particolare della sua tenuta
- Verifica della corretta compilazione dell'etichetta

Per sospensione:

- Controllo del pH (range 4.0-7.0, ottimale 5,7- 5,8)
- Controllo della ridispersibilità delle fasi

7. CONSERVAZIONE ED ETICHETTATURA

I preparati **ricostituiti** a base di Amoxicillina devono essere conservati a temperatura compresa tra 2-8°C in contenitori di vetro ambrato preferibilmente con tappo e sottotappo in polietilene. Eventualmente, se presenti dati di compatibilità, contenitori in PET ambrato con adattatore e siringa per il prelievo del dosaggio corretto.

In etichetta: **Conservare a temperatura ambiente per 6 mesi (applicabile alla preparazione 5.3 prima della ricostituzione). Conservare tra 2-8 °C per 14 giorni. Agitare bene prima dell'uso** (applicabile alla preparazione 5.1, 5.2, ovvero alla preparazione 5.3 dopo ricostituzione).

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”.

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



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



SOCIETÀ
ITALIANA
FARMACISTI
PREPARATORI

8. STABILITÀ DEL PREPARATO

La polvere da ricostituire ha validità di 6 mesi a temperatura ambiente. La sospensione ricostituita è stabile al massimo 14 giorni tra 2-8 °C.

Il farmacista può valutare per l'allestimento della sospensione orale di Amoxicillina l'impiego di "basi pronte"; o altre analoghe; in questo caso assegna la data ultima di utilizzazione anche in base alle indicazioni e/o studi di stabilità forniti dal produttore stesso e procede con i controlli sul prodotto finito previsti al punto 6.

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. Sospensione: Allestita come Magistrale applicare la Tariffa Nazionale dei Medicinali (TNM) e riportare prezzo scorporato in etichetta.

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

Bibliografia:

- EU-GMP Eudralex vol. IV
- 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.
- Dr.ssa Luisa Stoppa, 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
- PIC/S Guide to manufacturing practice for medicinal products, part I, PE 009-16, 1 February 2022
- Medicamentaonline – Società Cooperativa Farmaceutica
- Trissel's Stability of Compounded Formulations, American Pharmacists Association
- Zimox polvere per sospensione orale 250mg/5mL, 100 mL: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- Amoxicillin oral suspension, British Pharmacopoeia 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
- 2023 International Journal of Pharmaceutical Compounding, Inc, *Amoxicillin Trihydrate 50 mg/mL Oral Suspension, Formula 804 - Page 3*