

FOGLIO ILLUSTRATIVO

BETHACIL 750 mg compresse rivestite BETHACIL Bambini 250 mg polvere per sospensione orale

sultamicillina

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Antibatterici per uso sistemico. Associazione di penicilline, inclusi gli inibitori delle beta-lattamasi.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

L'impiego del prodotto andrà limitato a:

- infezioni da germi divenuti ampicillino-resistenti attraverso la produzione di beta-lattamasi;
- infezioni gravi di cui si sospetti che il germe responsabile possa essere divenuto ampicillino-resistente attraverso la produzione di beta-lattamasi.

BETHACIL (sultamicillina) in forma orale può essere anche somministrato nei pazienti che abbiano eseguito un trattamento con BETHACIL (sulbactam/ampicillina) per via parenterale e che debbano passare poi ad una terapia antibiotica orale.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo, ad altre penicilline o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

PRECAUZIONI PER L'USO

L'uso prolungato di penicilline, così come di altri antibiotici, può favorire lo sviluppo di microrganismi non sensibili, inclusi funghi, che richiede l'adozione di adeguate misure terapeutiche.

In corso di terapie prolungate con sultamicillina è consigliabile monitorare periodicamente la funzionalità dei principali sistemi ed apparati, ivi incluso quello renale, quello epatico ed il sistema ematopoietico.

In pazienti con grave insufficienza renale (*clearance* della creatinina inferiore a 30 ml/min.), le cinetiche di eliminazione di sulbactam ed ampicillina appaiono essere similmente influenzate per cui il rapporto delle concentrazioni plasmatiche dei due antibiotici rimane costante. Il dosaggio di BETHACIL (sultamicillina) in questi pazienti dovrebbe essere monitorato, con somministrazioni meno frequenti, in accordo con ciò che si fa usualmente con l'ampicillina.

Uso nei bambini

L'eliminazione del sulbactam e dell'ampicillina, in seguito a somministrazione per via orale, avviene principalmente attraverso le urine; nel neonato, nel quale lo sviluppo renale è ancora incompleto, bisogna tenerne conto nel momento in cui si inizia una terapia con sultamicillina.

INTERAZIONI

Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Allopurinolo: la somministrazione concomitante di allopurinolo ed ampicillina incrementa in modo sostanziale l'incidenza delle reazioni cutanee di tipo esantematico rispetto alla somministrazione della sola ampicillina.

Anticoagulanti: le penicilline possono produrre alterazioni nell'aggregazione piastrinica e nei test di coagulazione. Questi effetti possono sommarsi all'azione degli anticoagulanti.

Medicinali ad azione batteriostatica (cloramfenicolo, eritromicina, sulfonamidi e tetracicline): i medicinali ad azione batteriostatica possono interferire con l'attività battericida delle penicilline; è consigliabile pertanto evitarne la somministrazione concomitante.

Contraccettivi orali contenenti estrogeni: in donne in terapia con ampicillina, si sono verificati casi di ridotta efficacia contraccettiva che hanno portato a gravidanze non programmate. Sebbene l'associazione non sia del tutto chiara, durante la terapia con ampicillina possono essere adottate misure contraccettive alternative o addizionali.

Metotressato: l'uso concomitante di penicilline e metotressato ha comportato una riduzione della *clearance* del metotressato e della sua tossicità. I pazienti debbono essere sottoposti ad un attento monitoraggio. Può essere necessario aumentare le dosi di calcio folinato e prolungarne il tempo di somministrazione.

Farmaci antinfiammatori non steroidei (acido acetilsalicilico, indometacina e fenilbutazone): L'acido acetilsalicilico, l'indometacina e il fenilbutazone possono prolungare l'eliminazione delle penicilline, come dimostrato da un aumento dell'emivita delle penicilline.

Probenecid: la cosomministrazione di probenecid diminuisce la secrezione di ampicillina e sulbactam da parte dei tubuli renali; questo effetto comporta un aumento ed un prolungamento delle loro concentrazioni sieriche, un prolungamento del tempo di emivita ed un aumento dei rischi di tossicità.

Interazioni nei test di laboratorio: nell'analisi dell'urine, un risultato falso positivo per la glicosuria può essere ottenuto utilizzando il reattivo di Benedict, il reattivo di Fehling ed il Clinitest®. In seguito alla somministrazione di ampicillina a donne in stato di gravidanza è stata osservata una diminuzione transitoria delle concentrazioni plasmatiche di estriolo coniugato, estriolo-glucuronide, estrone coniugato ed estradiolo. Questo effetto può anche verificarsi con l'associazione sulbactam sodico-ampicillina sodica somministrati per via intramuscolare o via endovenosa.

AVVERTENZE SPECIALI

Gravi e talora fatali reazioni di ipersensibilità (e di anafilassi) sono state riferite in pazienti sottoposti a terapia con penicilline, inclusa la sultamicillina.

Queste reazioni insorgono più facilmente in soggetti con precedenti di ipersensibilità alle penicilline e/o a vari allergeni. Sono stati segnalati casi di pazienti con un'anamnesi positiva per ipersensibilità alle penicilline, che hanno presentato gravi reazioni quando trattati con cefalosporine.

Prima di iniziare una terapia con una penicillina, bisogna raccogliere un'anamnesi accurata onde evidenziare eventuali reazioni precedenti di ipersensibilità nei confronti di penicilline, cefalosporine o altri allergeni.

L'insorgenza di una qualsiasi reazione di tipo allergico impone la sospensione del trattamento e l'istituzione di una appropriata terapia.

Le reazioni anafilattiche gravi richiedono un immediato trattamento di emergenza con adrenalina. Ossigeno, steroidi endovena e respirazione assistita, ivi inclusa l'intubazione, devono essere praticati quando necessario.

Con l'uso di quasi tutti gli antibiotici, tra cui la sultamicillina, sono stati segnalati casi di diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD), la cui gravità può variare da diarrea lieve a colite fatale. Il trattamento con gli antibiotici altera la normale flora del colon e porta a una crescita eccessiva di *C. difficile*.

Il *C. difficile* produce le tossine A e B che contribuiscono allo sviluppo della diarrea. I ceppi di *C. difficile* che producono tossine in eccesso causano un aumento dei tassi di morbilità e mortalità, poiché queste infezioni sono in genere refrattarie alla terapia antibatterica e richiedono spesso una colectomia. Bisogna considerare la possibilità di diarrea associata a *C. difficile* in tutti i pazienti che presentano diarrea a seguito di trattamento antibiotico. E' inoltre necessaria un'attenta anamnesi poiché i casi di diarrea associata a *C. difficile* sono stati segnalati anche oltre due mesi dopo la somministrazione di antibiotici.

Essendo la mononucleosi infettiva una malattia virale, l'ampicillina non deve costituire il trattamento. In un'alta percentuale di pazienti affetti da mononucleosi che assumono ampicillina si assiste alla comparsa di rash cutaneo.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Compresse

Le compresse contengono lattosio quindi in caso di accertata intolleranza agli zuccheri contattare il medico curante prima di assumere il medicinale.

Polvere per sospensione orale

La sospensione contiene 3,4 mg di saccarosio per ogni 5 ml: quindi i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da sindrome da malassorbimento di glucosio/galattosio o da deficit di sucrali isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Gravidanza

Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Il sulbactam attraversa la barriera placentare. Tuttavia, la sicurezza d'uso durante la gravidanza umana non è stata stabilita. La sultamicillina deve quindi essere usata durante la gravidanza soltanto se i possibili benefici giustificano il rischio potenziale, in caso di effettiva necessità.

Allattamento

Nel latte materno vengono escrete basse concentrazioni di ampicillina e sulbactam. L'uso di sultamicillina nelle donne in allattamento può portare a sensibilizzazione, diarrea, candidiasi e rash cutaneo nel bambino. L'uso di sultamicillina durante l'allattamento non è raccomandato.

Fertilità

Gli studi sulla riproduzione animale non hanno evidenziato la compromissione della fertilità o danni fetali a causa della sultamicillina.

Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Bisogna tenere in considerazione che possono occasionalmente verificarsi dei capogiri.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

BETHACIL 750 mg compresse rivestite

La posologia di BETHACIL orale (sultamicillina) per l'adulto (inclusi i pazienti in età geriatrica) è di 375/750 mg ogni 12 ore.

Nel trattamento delle forme non complicate di gonorrea, la sultamicillina può essere somministrata in una dose singola di 2,25 grammi (6 compresse da 375 mg o 3 compresse da 750 mg), con la contemporanea assunzione di 1 grammo di probenecid, per ottenere un prolungamento delle concentrazioni plasmatiche di sulbactam e ampicillina.

In presenza di infezione gonococcica, e quando si sospetti una coesistente sifilide, deve essere praticato un esame in campo oscuro, prima di iniziare il trattamento con sultamicillina, ed esami sierologici per la lue devono essere ripetuti mensilmente per almeno quattro mesi.

BETHACIL Bambini 250 mg polvere per sospensione orale

La dose consigliata per bambini di peso corporeo inferiore ai 30 Kg è di 50 mg/kg/die suddivisa in due, tre o quattro somministrazioni (ogni 12, 8 o 6 ore). Per bambini di peso uguale o superiore a 30 Kg, si consiglia di utilizzare le dosi raccomandate per gli adulti (375/750 mg ogni 12 ore).

Sia nell'adulto che nel bambino, il trattamento viene di solito continuato per 48 ore dopo la scomparsa della febbre e dopo la risoluzione degli altri segni di infezione. La durata della terapia è di solito compresa tra i 5 e i 14 giorni, ma il periodo di trattamento può essere prolungato.

In caso di infezione da streptococco beta-emolitico di gruppo A, si raccomanda di continuare la terapia per almeno 10 giorni, onde prevenire l'insorgenza di malattia reumatica o glomerulonefrite.

Per la somministrazione in caso di insufficienza renale e nei neonati vedere Precauzioni per l'uso.

Modalità d'uso

BETHACIL Bambini 250 mg polvere per sospensione orale

Diluire la polvere contenuta nel flacone mediante l'aggiunta di acqua fino al segno presente sul flacone stesso. Dopo avere agitato bene, se occorre, aggiungere nuovamente acqua fino al suddetto livello.

Agitare sempre la sospensione prima dell'uso.

Per ogni somministrazione usare gli acclusi dosatori secondo il seguente schema:

- Misurino grande: 500 mg (10 ml)
- Misurino grande: 250 mg (5 ml)
- Misurino piccolo: 125 mg(2,5 ml).

SOVRADOSAGGIO

In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di BETHACIL, avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

Le informazioni disponibili sulla tossicità acuta di ampicillina sodica e sulbactam sodico nell'uomo sono limitate. Il sovradosaggio del medicinale potrebbe causare manifestazioni generalmente più intense, o concomitanti, rispetto alle reazioni avverse riportate per il medicinale.

Se si ha qualsiasi dubbio sull'uso di BETHACIL, rivolgersi al medico o al farmacista.

EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, BETHACIL può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Nella tabella sottostante sono elencate tutte le reazioni avverse che si sono verificate durante studi clinici con dosi multiple di sultamicillina negli adulti, suddivise in base alla classe sistemico-organica e alla frequenza: molto comune (>1/10), comune (>1/100, <1/10), non comune (>1/1000, <1/100), raro (<1/1000), e non nota.

Classe sistemico-organica	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni e infestazioni	Colite pseudomembranosa	Raro
	Candidiasi, Resistenza ai patogeni.	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico	Pancitopenia, aumento del tempo di coagulazione	Non nota
	<i>Trombocitopenia</i> ¹	Non comune
	<i>Agranulocitosi, leucopenia, neutropenia, anemia emolitica, anemia, eosinofilia, porpora trombocitopenica</i> ¹	Non nota
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni anafilattoidi tra cui shock anafilattico, angioedema	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia	Non nota
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, sonnolenza	Non comune
	<i>Convulsioni</i> ¹ , capogiri	Raro
	Neurotossicità	Non nota
Patologie vascolari	Vasculite allergica	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea	Non nota
Patologie gastrointestinali	Diarrea	Molto comune
	Nausea, dolore addominale	Comune
	Vomito, <i>glossite</i> ¹	Non comune
	Enterocolite	Raro
	Melena, enterocolite emorragica, <i>stomatite</i> ¹ , secchezza delle fauci,	Non nota

	dolore epigastrico, disgeusia, flatulenza, <i>lingua villosa nigra</i> ¹	
Patologie epatobiliari	<i>Iperbilirubinemia</i> ¹	Non comune
	<i>Colestasi e colestasi epatica</i> ¹	Non nota
	<i>Anomalie della funzionalità epatica, ittero, aumento delle transaminasi ALT e AST</i> ¹	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del sistema connettivo	Artralgia	Non nota
Patologie renali e urinarie	<i>Nefrite tubulointerstiziale</i> ¹	Raro
Disturbi generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Non comune
	Infiammazione delle mucose	Non nota
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash, prurito, reazione cutanea, orticaria	Non nota
	<i>Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite esfoliativa</i> ¹	Raro
Esami diagnostici	<i>Alterazioni nell'aggregazione piastrinica</i> ¹	Non nota

¹ Le reazioni avverse riportate in corsivo sono associate all'uso di ampicillina e/o sulbactam/ampicillina per via intramuscolare/endovenosa.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati. Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se si nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informare il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione.

La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Speciali precauzioni per la conservazione:

BETHACIL 750 mg compresse rivestite

Per le compresse non sono previste speciali precauzioni per la conservazione del prodotto.

BETHACIL Bambini 250 mg polvere per sospensione orale

Dopo la ricostituzione, la sospensione orale deve essere conservata in frigorifero ed utilizzata entro 14 giorni.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

COMPOSIZIONE

BETHACIL 750 mg compresse rivestite

Ogni compressa rivestita contiene:

Principio attivo: Sultamicillina tosilato: 1.012,60 mg (pari a 750 mg di sultamicillina).

750 mg sultamicillina equivalenti a 294 mg sulbactam e 440 mg ampicillina

Eccipienti

Lattosio anidro, amido di mais essiccato, amido glicolato sodico, idrossipropilcellulosa, magnesio stearato.

Il rivestimento contiene: macrogol 6000, ipromellosa, diossido di titanio (E171), talco.

BETHACIL Bambini 250 mg polvere per sospensione orale

Un flacone di polvere contiene:

Principio attivo: Sultamicillina 5 g

5 g sultamicillina equivalenti a 1,96 g sulbactam e 2,93 g ampicillina

Dopo diluizione con acqua, 5 ml di sospensione contengono:

Principio attivo: Sultamicillina: 250 mg.

Eccipienti

Saccarosio, silice colloidale, sodio fosfato bibasico anidro, sodio fosfato monobasico anidro, aroma di ciliegia.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

BETHACIL 750 mg compresse rivestite: Blister contenente 8 compresse.

BETHACIL Bambini 250 mg polvere per sospensione orale: Flacone di polietilene da 100 ml contenente, 5 g di sultamicillina e, dopo avvenuta ricostituzione, 250 mg/5 ml di sultamicillina.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.

Via Isonzo, 71 - 04100 Latina

PRODUTTORE

Haupt Pharma Latina S.r.l.

S.S. 156, Km 47,600 – Borgo San Michele, 04100 Latina

REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO: Marzo 2013

FOGLIO ILLUSTRATIVO

BETHACIL 250 mg + 500 mg/1,6 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile
BETHACIL 500 mg + 1 g/3,2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare
BETHACIL 500 mg + 1 g/3,2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso
BETHACIL 1 g + 2 g polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso

sulbactam/ampicillina

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Antibatterici per uso sistemico

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

L'impiego del prodotto andrà limitato a:

- infezioni da germi divenuti ampicillino-resistenti attraverso la produzione di beta-lattamasi;
- infezioni gravi in cui si sospetti che il germe responsabile possa essere divenuto ampicillino-resistente attraverso la produzione di beta-lattamasi.

CONTROINDICAZIONI

Ipersensibilità al principio attivo, alle penicilline o ad uno qualsiasi degli eccipienti (nonché verso la lidocaina, per le preparazioni che la contengono).

PRECAUZIONI PER L'USO

Come con altri antibiotici, in corso di trattamento con BETHACIL (sulbactam-ampicillina) è importante effettuare un attento monitoraggio del paziente, onde cogliere l'insorgenza di eventuali sovrainfezioni da organismi resistenti, o da miceti.

In caso di sovrainfezione, il farmaco dovrà essere interrotto e un'appropriate terapia verrà istituita.

Come per ogni altro potente farmaco per uso sistemico, è consigliabile, in corso di terapie prolungate con BETHACIL (sulbactam-ampicillina), monitorare periodicamente la funzionalità dei principali sistemi ed apparati, ivi inclusi quello renale, quello epatico ed il sistema ematopoietico. Tale monitoraggio è particolarmente importante nei neonati, soprattutto se prematuri, e nelle altre età pediatriche.

Gravidanza e allattamento

Benché negli esperimenti sugli animali di laboratorio non si siano osservati effetti teratogeni, non è dimostrato che BETHACIL (sulbactam-ampicillina) possa essere utilizzato in tutta sicurezza in corso di gravidanza e durante l'allattamento. Pertanto, nelle donne in stato di gravidanza e durante l'allattamento, il prodotto va somministrato nei casi di effettiva necessità, sotto il diretto controllo del medico.

Il sulbactam e l'ampicillina sono reperibili in concentrazioni ridotte nel latte materno.

Il sulbactam attraversa la barriera placentare.

INTERAZIONI

Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Il sulbactam sodico è compatibile con la maggior parte delle soluzioni endovenose, ma l'ampicillina sodica e quindi anche il BETHACIL (sulbactam sodico/ampicillina sodica) è meno stabile in soluzioni contenenti glucosio e altri carboidrati e non deve essere mescolata con emoderivati o idrolisati proteici (vedere "Dose, modo e tempo di somministrazione", paragrafo Stabilità e compatibilità).

Allopurinolo: rispetto alla somministrazione della sola ampicillina, la somministrazione concomitante di allopurinolo e ampicillina incrementa in modo sostanziale l'incidenza delle reazioni cutanee di tipo esantematico.

Aminoglicosidi: il miscelamento dell'ampicillina con aminoglicosidi *in vitro* ha portato all'inattivazione reciproca dei due medicinali. Nel caso in cui i due medicinali debbano essere somministrati contemporaneamente, è necessario che la somministrazione avvenga in due sedi di inoculo differenti e dopo un intervallo di tempo di almeno un'ora.

Anticoagulanti: le penicilline somministrate per via parenterale possono produrre alterazioni nell'aggregazione piastrinica e nei test di coagulazione. Questi effetti possono sommarsi all'azione degli anticoagulanti.

Medicinali ad azione batteriostatica (cloramfenicolo, eritromicina, sulfonamidi e tetracicline): i medicinali ad azione batteriostatica possono interferire con l'attività battericida delle penicilline; è consigliabile pertanto evitarne la somministrazione concomitante.

Contraccettivi orali contenenti estrogeni: in donne in terapia con ampicillina, si sono verificati casi di ridotta efficacia contraccettiva che hanno portato a gravidanze non programmate. Sebbene l'associazione non sia del tutto chiara, durante la terapia con ampicillina, possono essere adottate misure contraccettive alternative o addizionali.

Metotressato: l'uso concomitante di penicilline e metotressato ha comportato una riduzione della *clearance* del metotressato e della sua tossicità. I pazienti devono essere sottoposti ad un attento monitoraggio. Può essere necessario aumentare le dosi di acido folinico e prolungarne il tempo di somministrazione.

Probenecid: la cosomministrazione di probenecid, diminuisce la secrezione di ampicillina e sulbactam da parte dei tubuli renali; questo effetto comporta un aumento ed un prolungamento delle concentrazioni sieriche, un prolungamento del tempo di emivita ed un aumento dei rischi di tossicità.

Interazioni nei test di laboratorio: nell'analisi delle urine, un risultato falso positivo per la glicosuria può essere ottenuto utilizzando il reattivo di Benedict, il reattivo di Fehling ed il Clinitest®. In seguito alla somministrazione di ampicillina a donne in stato di gravidanza è stata osservata una diminuzione transitoria delle concentrazioni plasmatiche di estriolo coniugato, estriolo-glucuronide, estrone coniugato ed estradiolo. Questo effetto può anche verificarsi con l'associazione sulbactam sodico/amicillina sodica.

AVVERTENZE SPECIALI

In caso di reazione allergica, si deve interrompere la terapia ed istituire un trattamento idoneo (antistaminici, corticosteroidi, amine vasopressorie) o, in presenza di anafilassi, un immediato trattamento con adrenalina od altre opportune misure di emergenza (ossigeno, respirazione assistita, ivi inclusa l'intubazione, ecc.).

Prima di iniziare una terapia con una penicillina, bisogna raccogliere un'anamnesi accurata, onde evidenziare eventuali reazioni precedenti di ipersensibilità nei confronti di penicilline, cefalosporine o altri farmaci.

Infatti, gravi e talora fatali reazioni di ipersensibilità (anafilattiche) sono state riferite in pazienti sottoposti a terapia con penicilline, inclusa l'associazione sulbactam sodico/ampicillina sodica. Queste reazioni insorgono più facilmente in soggetti con precedenti di ipersensibilità alle penicilline e/o a vari allergeni. Sono stati segnalati casi di pazienti con un'anamnesi positiva per ipersensibilità alle penicilline, che hanno presentato gravi reazioni quando trattati con cefalosporine. L'insorgenza di una qualsiasi reazione di tipo allergico impone la sospensione del trattamento e l'istituzione di una appropriata terapia.

Con l'uso di quasi tutti gli antibiotici, tra cui il sulbactam/ampicillina, sono stati segnalati casi di diarrea associata a *Clostridium difficile* (CDAD), la cui gravità può variare da diarrea lieve a colite fatale. Il

trattamento con gli antibiotici altera la normale flora del colon e porta a una crescita eccessiva di *C. difficile*.

Il *C. difficile* produce le tossine A e B che contribuiscono allo sviluppo della diarrea. I ceppi di *C. difficile* che producono tossine in eccesso causano un aumento dei tassi di morbilità e mortalità, poiché queste infezioni sono in genere refrattarie alla terapia antibatterica e richiedono spesso una colectomia. Bisogna considerare la possibilità di diarrea associata a *C. difficile* in tutti i pazienti che presentano diarrea a seguito di trattamento antibiotico. E' inoltre necessaria un'attenta anamnesi poiché i casi di diarrea associata a *C. difficile* sono stati segnalati anche oltre due mesi dopo la somministrazione di antibiotici.

In pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min.), le cinetiche di eliminazione di sulbactam e ampicillina appaiono essere similmente influenzate, per cui il rapporto delle concentrazioni plasmatiche dei due antibiotici rimane costante. Il dosaggio di BETHACIL (sulbactam/ampicillina) in questi pazienti deve essere effettuato con somministrazioni meno frequenti, in accordo con ciò che usualmente si fa con l'ampicillina (vedere "Dose, modo e tempo di somministrazione").

Il farmaco va somministrato dopo la seduta dialitica.

Quando si trattano pazienti che debbano assumere quantità ristrette di sodio, bisognerà tenere presente che:

- 0,750 g di BETHACIL (sulbactam/ampicillina) contengono circa 55 mg (2,5 millimoli) di sodio.
- 1,5 g di BETHACIL (sulbactam/ampicillina) contengono circa 115 mg (5 millimoli) di sodio.
- 3 g di BETHACIL (sulbactam/ampicillina) contengono circa 230 mg (10 millimoli) di sodio.

Essendo la mononucleosi infettiva una malattia virale, BETHACIL (sulbactam sodico/ampicillina sodica) non deve costituirne il trattamento. In un'alta percentuale di pazienti affetti da mononucleosi infettiva, trattati con ampicillina, si assiste alla comparsa di rash cutaneo.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

BAMBINI

150 mg/kg/die (corrispondenti a 50 mg/kg/die di sulbactam e 100 mg/kg/die di ampicillina), somministrati ogni 6-8 ore. Nei neonati durante la prima settimana di vita (soprattutto se prematuri), la dose raccomandata è di 75 mg/kg/die (corrispondenti a 25mg/kg/die di sulbactam e 50 mg/kg/die di ampicillina) refratta in due dosi uguali ogni 12 ore.

BETHACIL (sulbactam/ampicillina) è stato somministrato con successo in pazienti in età pediatrica. Mentre nei bambini di 1 anno di età o più ha dimostrato di possedere caratteristiche farmacocinetiche assimilabili a quelle dell'adulto, nei neonati e nei prematuri (probabilmente per l'immaturità della funzionalità renale nei primi giorni di vita), l'emivita di entrambi i principi attivi è prolungata con una media di 7,9 ore per il sulbactam e di 9,4 ore per l'ampicillina. In tali soggetti, il farmaco deve essere somministrato in due dosi uguali giornaliere, una ogni 12 ore, in accordo con la pratica seguita usualmente per l'ampicillina.

ADULTI

La dose totale giornaliera di BETHACIL (sulbactam/ampicillina) raccomandata per l'adulto varia entro un range di norma compreso tra i 3 e i 12 grammi e può essere refratta in somministrazioni uguali ogni 12, 8 o 6 ore. Il dosaggio massimo giornaliero che può essere raggiunto per il sulbactam è di 4 g. La scelta del dosaggio e dello schema di somministrazione dipenderà dalla gravità dell'infezione:

Gravità dell'infezione	Dosaggio giornaliero di Sulbactam-Ampicillina IM/EV (g)
------------------------	---

Lieve	3 (IM)
Moderata	fino a 6 (IM/EV)
Grave	fino a 12 (IM/EV)

Il dosaggio raccomandato di BETHACIL (sulbactam/ampicillina) per il trattamento ambulatoriale è di 1,5 g per via intramuscolare ogni 12 ore.

In pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 ml/min.), il dosaggio di BETHACIL (sulbactam/ampicillina) deve essere effettuato con somministrazioni meno frequenti, in accordo con ciò che usualmente viene fatto per l'ampicillina (vedere "Avvertenze speciali").

Sia nell'adulto che nel bambino, il trattamento viene di solito continuato per 48 ore dopo la scomparsa della febbre e dopo la risoluzione degli altri segni di infezione. La durata della terapia è di solito compresa tra i 5 ed i 14 giorni, ma il periodo di trattamento può essere prolungato o può essere aggiunta una dose addizionale di ampicillina, in caso di infezione molto grave.

Nella terapia della gonorrea non complicata, BETHACIL (sulbactam/ampicillina) può essere usato in unica somministrazione da 1,5 g in associazione con 1 g di Probenecid per os (che aumenta l'emivita del sulbactam e dell'ampicillina).

Modalità di somministrazione intramuscolare

La polvere contenuta nel flacone di BETHACIL (sulbactam/ampicillina) per uso intramuscolare va disciolta con la fiala di solvente (annessa alla confezione) contenente acqua sterile per iniezioni o lidocaina cloridrato allo 0,5%. La somministrazione va effettuata mediante iniezione intramuscolare profonda a livello di masse muscolari voluminose, quali i glutei o la faccia anteriore delle cosce.

La soluzione concentrata per somministrazione intramuscolare deve essere usata entro un'ora dalla ricostituzione (vedere anche sotto: stabilità e compatibilità).

Modalità di somministrazione endovenosa

Per la somministrazione endovenosa, BETHACIL (sulbactam/ampicillina) deve essere ricostituito con una fiala di acqua sterile per iniezioni (annessa alla confezione) o con ogni altra soluzione compatibile e lasciato riposare fino a completa dissoluzione. La somministrazione endovenosa può essere fatta in iniezione diretta (bolo) in circa 3 minuti, o in infusione, usando maggiori diluizioni, in 15-30 minuti.

La combinazione sulbactam sodico-ampicillina sodica nei dosaggi da 0,750 g e 1,5 g può essere somministrata sia per via intramuscolare sia per via endovenosa.

Devono essere usate le seguenti diluizioni:

DOSAGGIO TOTALE (grammi)	DOSAGGIO RISPETTIVAMENTE DI SULBACTAM E AMPICILLINA (grammi)	VOLUME DEL DILUENTE (ml)	CONCENTRAZIONE FINALE MASSIMA (mg/ml)
0,750	0,250 – 0,500	1,6	125 – 250
1,5	0,5 – 1,0	3,2	125 – 250

La combinazione sulbactam sodico-ampicillina sodica nel dosaggio da 3 g va somministrata per via endovenosa ad una concentrazione finale massima di 125-250 mg/ml.

Stabilità e compatibilità

Il sulbactam sodico è stabile con la maggior parte delle soluzioni endovenose, ma l'ampicillina sodica (e quindi anche il sulbactam sodico/ampicillina sodica) è meno stabile in soluzioni contenenti glucosio o altri carboidrati e non va addizionata ad emoderivati o idrolisati proteici. Esiste un'incompatibilità fisica

tra gli aminoglicosidi e l'ampicillina (e quindi tra gli aminoglicosidi ed il sulbactam-ampicillina). Questi due antibiotici non devono perciò essere somministrati nella stessa siringa.

La soluzione concentrata per somministrazione intramuscolare deve essere usata entro 1 ora dalla ricostituzione.

Il periodo di tempo entro cui usare il farmaco, dopo ricostituzione con i vari diluenti per l'infusione, è riportato qui di seguito:

<i>Diluyente</i>	<i>Concentrazione di sulbactam/ampicillina</i>	<i>Stabilità (in ore)</i>
Acqua sterile per iniezioni	fino a 45 mg/ml 45 mg/ml fino a 30 mg/ml	8 h a 25°C 48 h a 4°C 72 h a 4°C
Soluzione fisiologica	fino a 45 mg/ml 45 mg/ml fino a 30 mg/ml	8 h a 25°C 48 h a 4°C 72 h a 4°C
Lattato di sodio	fino a 45 mg/ml fino a 45 mg/ml	8 h a 25°C 8 h a 4°C
Glucosio 5% in acqua	da 15 a 30 mg/ml fino a 3 mg/ml fino a 30 mg/ml	2 h a 25°C 4 h a 25°C 4 h a 4°C
Glucosio 5% in 0,45% NaCl	fino a 3 mg/ml fino a 15 mg/ml	4 h a 25°C 4 h a 4°C
Saccarosio 10% in acqua	fino a 3 mg/ml fino a 30 mg/ml	4 h a 25°C 3 h a 4°C
Soluzione di Ringer lattato	fino a 45 mg/ml fino a 45 mg/ml	8 h a 25°C 24 h a 4°C

SOVRADOSAGGIO

Le informazioni disponibili sulla tossicità acuta di ampicillina sodica e sulbactam sodico nell'uomo sono limitate. Il sovradosaggio del medicinale potrebbe causare manifestazioni generalmente più intense, o concomitanti, rispetto alle reazioni avverse riportate per il medicinale. Deve essere tenuto presente che alte concentrazioni di antibiotici beta-lattamici nel liquor cerebrospinale possono causare effetti neurologici, incluse le convulsioni. Dal momento che sia l'ampicillina che il sulbactam sono rimossi dalla circolazione attraverso emodialisi, questa procedura può essere usata in caso di sovradosaggio in pazienti con ridotta funzionalità renale.

In caso di assunzione accidentale di una dose eccessiva del medicinale, avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di BETHACIL, si rivolga al medico o al farmacista.

EFFETTI INDESIDERATI

Come con altri antibiotici ad uso parenterale, la principale reazione secondaria osservata in corso di trattamento con BETHACIL (sulbactam-ampicillina) è il dolore in sede di iniezione, specialmente per la

somministrazione intramuscolo. In una trascurabile percentuale di casi si può verificare flebite in sede d'infusione, a seguito di somministrazione endovenosa.

Patologie gastrointestinali: nausea, vomito, diarrea, enterocolite e colite pseudomembranosa.

Patologie del sistema emolinfopoietico: in corso di terapia con sulbactam sodico-ampicillina sodica, sono stati segnalati casi di anemia, anemia emolitica, trombocitopenia, leucopenia ed eosinofilia. Queste reazioni sono reversibili con l'interruzione della terapia e vanno considerate come sintomi di sensibilità al medicinale.

Patologie epatobiliari: iperbilirubinemia, alterata funzionalità epatica e ittero.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: rash, prurito ed altre reazioni cutanee. Eruzioni maculo-papulose e orticaria. Rari casi di sindrome Stevens-Johnson, necrolisi epidermica ed eritema multiforme.

Disturbi del sistema immunitario: reazione anafilattoide e shock anafilattico.

Patologie del sistema nervoso: rari casi di convulsioni, torpore e cefalea.

Patologie renali e urinarie: rari casi di nefrite interstiziale.

Esami diagnostici: possibile aumento transitorio di AST (SGOT) e ALT (SGPT).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione: febbre, raramente osservate astenia, aumento dell'azotemia e della creatininemia.

Le reazioni secondarie associate con l'uso dell'ampicillina da sola possono essere osservate con l'associazione sulbactam sodico/ampicillina sodica.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.

Come tutti i medicinali, BETHACIL può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione.

Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro correttamente conservato.

Non sono previste particolari precauzioni per la conservazione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

COMPOSIZIONE

BETHACIL 250 mg + 500 mg/1,6 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

principi attivi:

sulbactam sodico 273,5 mg pari a 250 mg di sulbactam
ampicillina sodica 531,5 mg pari a 500 mg di ampicillina
con annessa fiala solvente da 1,6 ml contenente acqua per preparazioni iniettabili

BETHACIL 500 mg + 1 g/3,2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare

principi attivi:

sulbactam sodico 547 mg pari a 500 mg di sulbactam
ampicillina sodica 1.063 mg pari a 1000 mg di ampicillina
con annessa fiala solvente da 3,2 ml contenente lidocaina HCl 0,5% per preparazioni iniettabili

BETHACIL 500 mg + 1 g/3,2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso

principi attivi:

sulbactam sodico 547 mg pari a 500 mg di sulbactam
ampicillina sodica 1.063 mg pari a 1000 mg di ampicillina
con annessa fiala solvente da 3,2 ml contenente acqua per preparazioni iniettabili

BETHACIL 1 g + 2 g polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso

principi attivi:

sulbactam sodico 1.099 mg pari a 1.000 mg di sulbactam
ampicillina sodica 2.132 mg pari a 2.000 mg di ampicillina

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

- 250 mg + 500 mg/1,6 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare ed uso endovenoso: 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 1,6 ml.
- 500 mg + 1 g/3,2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso intramuscolare: 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 3,2 ml
- 500 mg + 1 g/3,2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso: 1 flaconcino polvere + 1 fiala solvente 3,2 ml
- 1 g + 2 g polvere per soluzione iniettabile per uso endovenoso: 1 flacone da 3 g.

E' possibile che non tutte le confezioni siano in commercio.

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71-04100 Latina

PRODUTTORE

Haupt Pharma Latina S.r.l.
S.S. 156, Km 47,600 – Borgo San Michele, 04100 Latina

REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Det. AIFA del 09.02.2011