

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BENZETACIL 2.400.000 UI polvo y disolvente para suspensión inyectable

BENZETACIL 1.200.000 UI polvo y disolvente para suspensión inyectable

BENZETACIL 600.000 UI polvo y disolvente para suspensión inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

BENZETACIL 2.400.000 UI polvo y disolvente para suspensión inyectable:

Cada vial contiene 2.400.000 UI de Bencilpenicilina benzatina.

- Una vez reconstituido el vial con 6 ml de agua el volumen final es de 7,9 ml, conteniendo 2.400.000 UI de Bencilpenicilina benzatina.
- Hay 400.000 UI de bencilpenicilina benzatina, en 1,31 ml de suspensión.

BENZETACIL 1.200.000 UI polvo y disolvente para suspensión inyectable:

Cada vial contiene 1.200.000 UI de Bencilpenicilina benzatina.

- Una vez reconstituido el vial con 4 ml de agua, el volumen final es de 4,8 ml, conteniendo 1.200.000 UI de Bencilpenicilina benzatina.
- Hay 300.000 UI de bencilpenicilina benzatina, en 1,2 ml de suspensión.

BENZETACIL 600.000 UI polvo y disolvente para suspensión inyectable:

Cada vial contiene 600.000 UI de Bencilpenicilina benzatina.

- Una vez reconstituido el vial con 4 ml de agua, el volumen final es de 4,2 ml, conteniendo 600.000 UI de Bencilpenicilina benzatina.
- Hay 150.000 UI de bencilpenicilina benzatina, en 1,05 ml de suspensión.

Excipientes con efecto conocido:

BENZETACIL 2.400.000 UI contiene 43,78 mg de sodio por vial.

BENZETACIL 1.200.000 UI contiene menos de 23 mg de sodio por vial.

BENZETACIL 600.000 UI contiene menos de 23 mg de sodio por vial.

BENZETACIL 2.400.000 UI contiene 20,15mg de lecitina de soja por vial.

BENZETACIL 1.200.000 UI contiene 10,25 mg de lecitina de soja por vial.

BENZETACIL 600.000 UI contiene 5,128 mg de lecitina de soja por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para suspensión inyectable.

El polvo es blanco o casi blanco y el disolvente es un líquido transparente y prácticamente incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Bencilpenicilina benzatina está indicada en el tratamiento de infecciones en adultos, adolescentes, niños y neonatos (ver sección 5.1).

Para el tratamiento de:

- Faringitis y amigdalitis,
- Sífilis: primaria y secundaria.
- Sífilis latente (excepto neurosífilis).
- Erisipela.
- Píjan o pinta

Para la profilaxis de:

- Fiebre reumática.
- Glomerulonefritis postestreptocócica.
- Erisipelas.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

1 millón de UI equivalen a 750 mg de bencilpenicilina benzatina pura.

Tratamiento general:

Adultos y adolescentes: 1.200.000 UI una vez por semana, en dosis única.

Niños de > 30 kg de peso corporal: 1.200.000 UI una vez por semana, en dosis única.

Niños de < 30 kg de peso corporal: 600.000 UI una vez por semana, en dosis única.

Para las enfermedades estreptocócicas, se recomienda un tratamiento de al menos 10 días para evitar complicaciones secundarias.

Una inyección única de BENZETACIL 600.000 UI, polvo y disolvente para suspensión inyectable (IM), BENZETACIL 1.200.000 UI, polvo y disolvente para suspensión inyectable (IM) y BENZETACIL 2.400.000 UI, polvo y disolvente para suspensión inyectable (IM) es generalmente suficiente.

Faringitis, amigdalitis: 1.200.000 UI en dosis única.

Tratamiento de la Sífilis:

- Primaria y secundaria:

Adultos y adolescentes: la dosis recomendada es de 2.400.000 UI administrada en dosis única.

Niños: la dosis recomendada es de 50.000 UI/kg /día IM en dosis única hasta un máximo de 2.400.000 UI (Si reaparecen los síntomas clínicos o los valores de laboratorio siguen siendo positivos, repita el tratamiento).

- Latente tardía (sífilis seropositiva latente):

Adultos y adolescentes: la dosis recomendada es de 2.400.000 UI administrada semanalmente durante tres semanas.

Niños: la dosis recomendada es de 50.000 UI/kg /día IM en dosis única hasta un máximo de 2.400.000

- Terapia de sífilis congénita: sin afectación neurológica.

Neonatos y lactantes: la dosis recomendada es de 50.000 UI/kg en dosis única.

Cabe la posibilidad de si el paciente refiriera mucho dolor, administrar la inyección en 2 sitios diferentes.

Erisipela: 1.200.00 UI en dosis única.

Pian o pinta: adultos y adolescentes: 1.200.000 UI en dosis única.

Niños de > 30 kg de peso corporal: 1.200.000 UI en dosis única.

Niños de < 30 kg de peso corporal: 600.000 UI en dosis única.

Profilaxis de la fiebre reumática, glomerulonefritis postestreptococica y erisipela

Adultos y adolescentes: 1.200.000 UI cada 3 a 4 semanas.

– Niños de > 30 kg de peso corporal: 1.200.000 UI cada 3 a 4 semanas.

– Niños de < 30 kg de peso corporal: 600.000 UI cada 3 a 4 semanas

– Duración del tratamiento:

– a) sin afectación cardíaca: al menos 5 años o hasta la edad de 21 años (debe usarse la duración más larga),

– b) afectación cardíaca transitoria: al menos 10 años o hasta la edad de 21 años (se debe retener la mayor duración),

– c) compromiso cardíaco persistente: al menos 10 años o hasta la edad de 40 (se debe usar la duración más larga); La profilaxis de por vida es a veces necesaria.

Pacientes de edad avanzada:

Los pacientes de edad avanzada deben recibir una dosis seleccionada en función de la gravedad de su infección y del aclaramiento de creatinina del paciente.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal, deberá ajustarse la dosis en función del grado de severidad de insuficiencia renal.

Dosis para adultos, adolescentes y niños según el aclaramiento de creatinina			
Aclaramiento creatinina en	100-60	50-10	<10

ml/min			
Creatinina sérica en mg %	0,8-1,5	1,5-8	15
Proporción de la dosis diaria normal de Benzetacil	100%	75%	20-50% (1-3 mill de UI/ día máximo)
Intervalo de dosis	En 1 única administración	En 1 única administración	En 2-3 únicas administraciones

Hemodiálisis

La Bencilpenicilina benzatina se puede eliminar mediante hemodiálisis. No hay datos disponibles sobre la influencia de la diálisis en los niveles plasmáticos de bencil penicilina. Por lo tanto, la decisión de tratar a los pacientes en diálisis con Benzetacil debe tomarse caso por caso.

Insuficiencia hepática

En casos muy graves de insuficiencia hepática y renal, puede haber un retraso en la degradación y excreción de penicilinas.

Forma de administración:

Vía intramuscular profunda exclusivamente (Ver sección 4.4).

La inyección no debe administrarse en tejidos con flujo sanguíneo reducido (ver sección 4.4).

Benzetacil debe ser administrado por vía intramuscular profunda en el cuadrante superior externo del glúteo mayor o en la región ventro-glútea de Hochstetter, apuntando hacia la cresta ilíaca o según el método de Hochstetter. La punción debe ser lo más perpendicular posible a la superficie de la piel. La inyección debe realizarse lo más lejos posible de los vasos más grandes. En cualquier caso, antes de la inyección, se debe realizar una aspiración y detener la inyección si sale sangre o hay dolor.

En los niños se recomienda como sitio de inyección, los músculos del muslo medio lateral (cuádriceps femoral). El músculo deltoides solo es adecuado si está bien formado. En este caso se debe prestar atención al nervio radial.

En bebés y niños pequeños, el área periférica del cuadrante superior externo de la región glútea debe usarse como área de inyección solo en casos excepcionales (por ejemplo, quemaduras generalizadas), para evitar lesiones del nervio ciático.

Para las preparaciones de depósito, aunque se recomienda no administrar más de 5 ml por sitio de inyección como límite de tolerancia, se puede administrar todo el vial en un mismo lugar. En caso de dolor excesivo puede dividirse el volumen en dos lugares de inyección.

La inyección debe administrarse lo más lentamente posible y solo con una presión suave. Evite frotar después de la inyección.

Se pueden producir reacciones locales graves durante la administración intramuscular, especialmente en niños pequeños. En la medida de lo posible, teniendo en cuenta las indicaciones terapéuticas y regímenes de programación y sopesando el equilibrio beneficio-riesgo de los tratamientos, se deben considerar tratamientos alternativos como la terapia intravenosa con una penicilina adecuada (ver sección 4.4).

Para instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- Alergia a penicilinas.
- Alergia a cefalosporinas: Aunque la alergia a cefalosporinas no presupone la existencia de alergia a esta penicilina, debería determinarse si el paciente ha experimentado con anterioridad reacciones alérgicas inmediatas, moderadas o graves, tras la administración de una cefalosporina, en cuyo caso sería recomendable evitar el uso de esta penicilina.
- Este medicamento contiene aceite de cacahuete y/o aceite de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Precauciones:

BENZETACIL no debe usarse en tejidos con perfusión reducida.

Antes de iniciar la terapia con BENZETACIL, se debe realizar una investigación cuidadosa sobre las reacciones de hipersensibilidad previas a penicilinas, cefalosporinas u otros agentes betalactámicos (ver secciones 4.3 y 4.8).

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), incluido el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP), en asociación con el tratamiento de antibióticos betalactámicos (incluidas penicilinas).

BENZETACIL está contraindicado en pacientes hipersensibles a las penicilinas. Los pacientes que tienen antecedentes de hipersensibilidad a las cefalosporinas, penicilinas u otros antibacterianos betalactámicos también pueden ser hipersensibles a benzilpenicilina (ver sección 4.3). BENZETACIL debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad no graves a cualquier otro antibiótico betalactámico (por ej. Cefalosporinas o carbapenémicos) y no en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves. Si se produce una reacción alérgica grave o SCAR durante el tratamiento con Benzilpenicilina, se debe interrumpir el tratamiento con el medicamento y tomar las medidas adecuadas.

Antes del tratamiento, se debe hacer una prueba de hipersensibilidad si es posible. El paciente debe ser consciente de la posible aparición de síntomas alérgicos y de la necesidad de informarlos.

Se debe tener precaución en pacientes con las siguientes condiciones:

- Diátesis alérgica o asma bronquial (existe un mayor riesgo de una reacción de hipersensibilidad).
- En insuficiencia renal (para ajuste de dosis, ver sección 4.2);
- En insuficiencia hepática (ver sección 4.2).

Basado en un principio general, en particular en algunos pacientes expuestos, una observación médica debe ser asegurada si es posible por lo menos media hora después de la administración de este antibiótico, ya que pueden ocurrir reacciones alérgicas inmediatas severas incluso después de la primera administración.

Al tratar la sífilis puede tener lugar una reacción de Jarisch-Herxheimer debido a la acción de la penicilina sobre los patógenos. De 2 a 12 horas después de la administración, pueden producirse dolores de cabeza, fiebre, sudoración, escalofríos, mialgia, artralgia, náuseas, taquicardia, hipertensión seguida de hipotensión. Estos síntomas se resuelven después de 10 a 12 horas.

Se debe informar a los pacientes que esta es una secuela transitoria habitual de la terapia con antibióticos. Se debe instituir una terapia adecuada para suprimir o atenuar una reacción de Jarisch-Herxheimer (ver sección 4.8).

En caso de tratamiento a largo plazo (más de 5 días) se recomienda la monitorización del recuento sanguíneo y pruebas de función renal.

Se requiere vigilancia para el crecimiento excesivo de gérmenes resistentes. Al inicio de las infecciones secundarias, se deben tomar las medidas apropiadas.

En caso de diarrea severa y persistente, se debe considerar la colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos (diarrea sanguinolenta/mucosa, acuosa, dolor abdominal sordo, difuso a cólico, fiebre, ocasionalmente tenesmo), que puede poner en peligro la vida. Por lo tanto en estos casos, BENZETACIL debe suspenderse inmediatamente y la terapia debe iniciarse en función de los resultados de detección de patógenos. Los agentes antiperistálticos están contraindicados.

Si no se puede excluir la afectación neurológica en pacientes con sífilis congénita, se deben usar formas de penicilina que alcanzan un nivel más alto en el líquido cefalorraquídeo.

En enfermedades como la neumonía severa, el empiema, la sepsis, la meningitis o la peritonitis, que requieren niveles más altos de penicilina sérica, se debe considerar un tratamiento alternativo como la sal alcalina soluble en agua de bencil penicilina.

Instrucciones para la administración de BENZETACIL

En caso de administración subcutánea accidental puede ocurrir una induración dolorosa. En estos casos son útiles las bolsas de hielo.

El síndrome de Hoigné puede ocurrir con inyección intravascular involuntaria (síntomas de shock con sensación de muerte, confusión, alucinaciones, posiblemente cianosis, taquicardia y trastornos motores, pero sin colapso circulatorio), causados por microembolias de la suspensión. Los síntomas desaparecen en una hora. Si el agravamiento es significativo, se recomienda la administración parenteral de sedantes.

En caso de inyección intraarterial involuntaria, especialmente en niños, pueden ocurrir complicaciones graves como oclusión vascular, trombosis y gangrena. Los signos iniciales son marcas pálidas en el área de la piel de la región glútea. Después de una fuerte presión durante la inyección, puede ocurrir una administración retrógrada del líquido inyectado en la arteria ilíaca común, aorta o arterias espinales.

Las inyecciones repetidas, asociadas con el tratamiento a largo plazo con penicilinas (por ejemplo, el tratamiento de la sífilis), en una zona limitada del tejido muscular, pueden inducir lesiones tisulares y aumento de la vascularización local.

Las inyecciones siguientes promueven la penetración de la sustancia en la sangre, ya sea por inyección directa en un vaso sanguíneo, causada por la presión de la inyección en sí, o por “fricción del depósito”. Por tanto, durante tratamientos a largo plazo se recomienda administrar cada inyección lo más lejos posible de la inyección anterior.

Interferencia con pruebas analíticas

- A menudo se realiza una prueba de Coombs directa positiva ($\geq 1\%$ a $< 10\%$) en pacientes que reciben 10 MUI (equivalente a 6g) o más de bencilpenicilina por día. Después de detener la penicilina, la prueba de antiglobulina puede permanecer positiva durante 6 a 8 semanas (ver sección 4.8).
- Determinación de proteínas en orina utilizando un método de precipitación (ácidos sulfosalicílico, tricloroacético). El método de Folin-Ciocalteu-Lowry ou la methode du biuret pueden dar falsos positivos. Por lo tanto la proteína urinaria debe ser determinada por otros métodos.
- La determinación de aminoácidos en la orina con el método de ninhidrina también puede conducir a resultados falsos positivos.
- Las penicilinas se unen a la albúmina. En métodos electroforéticos para determinar albumina, puede simularse pseudo-bis-albuminemia.
- Durante la terapia con BENZETACIL, la detección de glucosa no enzimática en orina y urobilinógeno puede ser falso positivo.
- Al determinar 17-cetoesteroides en orina (usando la reacción de Zimmerman), pueden incrementarse los valores durante el tratamiento con BENZETACIL.

- Pacientes asmáticos con signos de hipersensibilidad a otros medicamentos deberán someterse a un control médico.

- Insuficiencia renal: En pacientes con insuficiencia renal grave, deberá ajustarse la dosis (ver sección 4.2)
- Insuficiencia hepática: en pacientes con insuficiencia hepática grave, puede haber un retraso en la degradación y excreción de penicilinas (ver sección 4.2).

- Epilepsia, edema cerebral o meningitis (mayor riesgo de convulsiones, especialmente con dosis altas de Bencilpenicilina).

- Existencia de mononucleosis, ya que aumenta el riesgo de rash cutáneo.

- En tratamiento de co-infecciones en pacientes con leucemia linfática aguda, ya que aumenta el riesgo de reacciones cutáneas.

- Dermatomicosis

- Pacientes con reacciones alérgicas previas a antibióticos u otros medicamentos.

Advertencias especiales:

- No administrar en ningún caso por vía IV, debido al riesgo de necrosis vascular irreversible. En caso de aparición de erupciones exantemáticas poco extensas es recomendable suspender el tratamiento.

- No administrar directamente o cerca de una arteria o nervio periférico, dado que la inyección podría producir daño neurológico o vascular.

- La inyección repetida de bencilpenicilina benzatina puede originar induraciones que se tratan mediante calor sobre el punto de inyección. Por ello se recomienda administrar las inyecciones en diferente zona de cada vez.

- Excipientes:

BENZETACIL contiene lecitina de soja. No utilizar este medicamento en caso de alergia al cacahuete y/o a la soja.

BENZETACIL 2.400.000 UI contiene 43,78 mg de sodio por vial, equivalente a 2,19% de la ingesta máxima diaria de 2g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

BENZETACIL 1.200.000 UI contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por vial, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

BENZETACIL 600.000 UI contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por vial, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Basado en el principio general de no combinar antibióticos bactericidas con bacteriostáticos, bencilpenicilina no se debe combinar con antibióticos bacteriostáticos.

Se requiere precaución al administrar conjuntamente los siguientes medicamentos:

- Alopurinol: hay estudios con otras penicilinas (amoxicilina, ampicilina) en los que se ha registrado posible potenciación de la toxicidad de la penicilina a nivel de alteraciones cutáneas. No se conoce el mecanismo.
- Antibióticos aminoglucósidos (neomicina): hay algún estudio con otras penicilinas (fenoximetilpenicilina) en el que se ha registrado disminución de las concentraciones plasmáticas (50%) de la penicilina, con posible inhibición de su efecto, por el síndrome de malabsorción causado por el aminoglucósido. En la misma línea serían incompatibles con Vancomicina, Anfotericina B, eritromicina, heparina y Bicarbonato de sodio.
- Anticoagulantes: el uso concomitante con anticoagulantes orales puede aumentar el efecto de los antagonistas de la vitamina k y el riesgo de sangrado.
- Antiinflamatorios, antirreumáticos y antipiréticos: especialmente indometacina, fenilbutazona y salicilatos en dosis altas, debe señalarse que la excreción se inhibe competitivamente, lo que resulta en un aumento de la concentración sérica.
- Cloranfenicol: hay estudios con ampicilina en los que se ha registrado posible antagonismo de sus acciones, por sus diferentes mecanismos de acción, aunque sólo tiene interés clínico en situaciones donde es necesario un rápido efecto bactericida. Otros estudios contradicen la existencia de esta interacción.
- Digoxina: Se debe usar con precaución ya que existe riesgo de bradicardia.
- Probenecid: hay estudios con bencilpenicilina en los que se ha registrado aumento de las concentraciones plasmáticas de bencilpenicilina, por disminución de su secreción tubular.
- Tetraciclinas (clortetraciclina, doxiciclina, oxitetraciclina): hay estudios en los que se ha registrado posible antagonismo de sus acciones, por sus diferentes mecanismos de acción, aunque sólo tiene interés clínico en situaciones donde es necesario un rápido efecto bactericida.

- Metotrexato: se reduce la excreción de metotrexato cuando se administra con bencilpenicilina, pudiendo aumentar los efectos de toxicidad del metotrexato. El uso concomitante de metotrexato y penicilina debe ser evitado si es posible. Si el uso concomitante es inevitable, se debe considerar reducir la dosis de metotrexato y controlar sus niveles séricos. Se debe controlar al paciente para detectar posibles reacciones adversas adicionales del metotrexato, como por ejemplo, leucopenia, trombocitopenia y supuración de la piel

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Las penicilinas atraviesan la placenta.

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de Bencilpenicilina benzatina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). El uso de BENZETACIL durante el embarazo está indicado siempre y cuando se evalúe el riesgo-beneficio.

Lactancia

Bencilpenicilina benzatina se excreta en la leche materna y se han observado efectos en recién nacidos/niños lactantes de mujeres tratadas con este medicamento.

No hay datos suficientes sobre los efectos de bencilpenicilina benzatina en recién nacidos/niños, se debe tener en cuenta la posibilidad de sensibilización o interferencia con la flora intestinal.

La lactancia materna debe suspenderse si se desarrolla diarrea, candidiasis o erupción cutánea en los niños.

La lactancia puede reanudarse 24 horas después de suspender el tratamiento.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad en humanos.

Los estudios de reproducción realizados en ratones, ratas y conejos no mostraron efectos nocivos sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Benzetacil sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los efectos adversos de este medicamento son, en general, transitorios y leves. En la mayor parte de los casos los efectos adversos son de origen alérgico y se manifiestan dermatológicamente. El perfil toxicológico de este fármaco es similar al del resto de las penicilinas, aunque las manifestaciones alérgicas son algo más frecuentes, en especial por vía parenteral.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas a partir de los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización se encuentran listadas en la tabla 1, según la clasificación de sistemas de órganos y su frecuencia que se clasifican de la siguiente manera.

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras (<1/10.000)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 1. Reacciones adversas asociadas a Bencilpenicilina benzatina

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	<i>Frecuente:</i>	Candidiasis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Muy rara:</i> <i>No conocida:</i>	Eosinofilia, neutropenia, leucopenia, granulocitopenia, agranulocitosis, pancitopenia y alteraciones de la coagulación. Prolongación del tiempo de sangrado y tiempo de protrombina. Anemia hemolítica, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Rara:</i> <i>No conocida:</i>	Reacciones alérgicas: erupción cutánea similar a la causada por una ortiga (urticaria), angioedema (hinchazón), reacciones cutáneas (eritema multiforme, dermatitis exfoliativa), fiebre, articulaciones dolorosas, shock anafiláctico con colapso y reacciones anafilactoides (asma, lesión hemorrágica de la piel llamada púrpura, molestias gastrointestinales). Enfermedad del suero. Cuando se trata la sífilis, se puede producir una reacción denominada de Jarisch-Herxheimer, debido a las destrucción de bacterias, caracterizada por fiebre, escalofríos, síntomas generales y focales. Pueden ocurrir reacciones para-alérgicas en pacientes con micosis de la piel (hongo cutáneo). Angioedema.
Trastornos del sistema nervioso	<i>Rara:</i> <i>No conocida:</i>	Neuropatía. Encefalopatía con insomnio, confusión, alucinaciones, convulsiones y estado epiléptico, mioclonía, y más raramente meningitis aséptica e hipertensión intracraneal benigna Encefalopatía metabólica.
Trastornos gastrointestinales	<i>Frecuente:</i> <i>Poco frecuente:</i> <i>Rara:</i>	Náuseas y diarrea. Inflamación de la mucosa bucal (estomatitis) e inflamación de la lengua (glositis), vómitos. Colitis pseudomembranosa, diarrea causada por <i>Clostridium difficile</i> .
Trastornos hepáticos	<i>No conocida:</i>	Inflamación del hígado (hepatitis), trastorno del flujo biliar (colestasis).
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo:	<i>Frecuente:</i> <i>No conocida:</i>	Erupciones, exantemas, prurito. Pustulosis Exantematosas Generalizadas Agudas (AGEP), prurito, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, eritema.
Trastornos renales y urinarios	<i>Rara:</i>	Enfermedad renal (nefropatía), inflamación renal (nefritis intersticial), albuminuria, cilindruuria y hematuria. Oliguria, anuria ocurrirían a altas

		dosis que generalmente desaparecerían a las 48 horas de terminar el tratamiento.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Frecuente:</i>	Dolor y/o infiltrados en el punto de inyección.

Todo tratamiento antibacteriano que destruye ciertos gérmenes puede resultar en un desequilibrio de los microorganismos (bacterias/hongos) que se encuentran normalmente en el ser humano. Como consecuencia, podría aumentar el número de otras bacterias u hongos, lo que en casos raros precisa tratamiento.

Descripción de Reacciones adversas seleccionadas:

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves SCARs (síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemata aguda (AGEP) en asociación con el tratamiento con betalactámicos, incluidas penicilinas (véase la sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Las penicilinas en dosis extremadamente altas pueden inducir excitabilidad neuromuscular o convulsiones epileptiformes. En caso de sospecha de sobredosis, la monitorización clínica y las medidas sintomáticas están indicadas.

Niveles excesivos en sangre de penicilinas pueden corregirse por hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antibacterianos para uso sistémico. Penicilinas sensibles a la beta-lactamasa, código ATC: J01 CE08.

Mecanismo de acción:

Bencilpenicilina benzatina es un antibiótico beta-lactámico, con acción bactericida. Actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana, durante la fase de crecimiento. Es activa frente a la mayoría de las bacterias aeróbicas, Gram-positivos y Gram-negativos, así como frente a algunos bacilos Gram-positivos, aeróbicos y anaeróbicos. También es activa frente a la mayor parte de las espiroquetas. Es un precursor químico de la bencilpenicilina.

La bencilpenicilina inhibe la última etapa de la unión cruzada en la producción del peptidoglucano por unión e inactivación de las transpeptidasas, proteínas que se unen a la penicilina en la cara interna de la

membrana celular bacteriana. Sin embargo, no se sabe aun si otras etapas precoces de la síntesis de la pared celular pueden también inhibirse. Otros mecanismos involucrados incluyen la lisis bacteriana por inactivación de los inhibidores endógenos de las autolisinas bacterianas.

Puntos de corte

Según las recomendaciones de EUCAST (versión 10.0 1 Enero 2020)

Microorganismos	Sensible	Resistente
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 0,125 ¹ mg/l	> 0,125 ¹ mg/l
<i>Streptococcus</i> spp. (A,B,C,G) ²	≤ 0,25 mg/l	> 0,25 mg/l
<i>S pneumoniae</i> ³	≤ 0,06 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> del grupo <i>Viridans</i>	≤ 0,25 mg/l	> 2 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> ⁴	≤ 0,06 mg/l	> 1 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	≤ 0,06 mg/l	> 0,25 mg/l
Anaerobios Gramnegativos ⁵	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
Anaerobios Grampositivos excepto <i>C. difficile</i> ⁵	≤ 0,25 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Listeria monocytogenes</i>	≤ 1 mg/l	> 1 mg/l
<i>Pasteurella multocida</i>	≤ 0,5 mg/l	> 0,5 mg/l
<i>Corynebacterium</i> spp.	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Aerococcus sanguicola</i> and <i>urinae</i>	≤ 0,125 mg/l	> 0,125 mg/l
<i>Kingella kingae</i>	≤ 0,03 mg/l	> 0,03 mg/l
Puntos de corte no relacionados con la especie	≤ 0,25 mg/l	> 2 mg/l

¹ La mayoría de los estafilococos son productores de penicilinas y algunos son resistentes a la meticilina. Cualquiera de estos mecanismos los hace resistentes a la bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina, ampicilina, amoxicilina, piperacilina y ticarcilina. Los estafilococos que son sensibles a la prueba de bencilpenicilina y cefoxitina pueden ser reportados sensibles a todas las penicilinas. Los estafilococos que son resistentes a la bencilpenicilina pero sensibles a la cefoxitina son sensibles a las combinaciones de inhibidores de la β-lactamasa, las isoxazolipenicilinas (oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina y flucoxacilina) y la nafcilina. Para los agentes administrados por vía oral, se debe tener cuidado de lograr una exposición suficiente en el sitio de la infección. Los estafilococos que son resistentes a la cefoxitina son resistentes a todas las penicilinas.

² Los aislamientos no sensibles son raros o aún no se han informado. La identificación y el resultado de la prueba de susceptibilidad a los antimicrobianos en cualquiera de estos aislamientos deben confirmarse y enviarse al laboratorio de referencia.

³ Puntos de corte y dosis en neumonía, ver tabla:

Penicilina	Dosis estándar	Dosis alta	Situaciones especiales
Bencilpenicilina	0.6 g (1 MU) x 4 iv	1.2 g (2 MU) x 4-6 iv	Meningitis: Para una dosis de 2.4g (4 MU) x 6 iv, los aislados con MIC ≤0.06 mg/L son susceptibles. Neumonía causada por <i>S.pneumoniae</i> : puntos de corte

		<p>relacionados con la dosis:</p> <p>Para una dosis de 1.2g (2 MU) x 4 iv, los aislados con MIC ≤ 0.5 mg/L son susceptibles.</p> <p>Para una dosis de 2.4g (4 MU) x 4 iv o 1.2g (2 MU) x 6 iv, los aislados con MIC ≤ 1 mg/L son susceptibles.</p> <p>Para una dosis de 2.4g (4 MU) x 6 iv, los aislados con MIC ≤ 2 mg/L son susceptibles.</p>
--	--	---

⁴ Siempre pruebe la betalactamasa (se pueden usar pruebas basadas en una cefalosporina cromogénica). Si la betalactamasa es positiva, informe resistente a ampicilina y amoxicilina. Si la betalactamasa es negativa, determine la CIM de la bencilpenicilina. Inferir la sensibilidad a ampicilina y amoxicilina de la MIC de bencilpenicilina (no informar sensibilidad a bencilpenicilina).

⁵ La sensibilidad a la ampicilina, la amoxicilina, la piperacilina y la ticarcilina puede inferirse de la sensibilidad a la bencilpenicilina.

Sensibilidad

La prevalencia de resistencia adquirida para una especie puede variar según la geografía y tiempo. Por lo tanto, es útil disponer de información sobre la prevalencia de resistencia local, especialmente para el tratamiento de infecciones graves. Si es necesario, puede ser conveniente asesoramiento especializado cuando el interés por el medicamento es cuestionado a nivel de prevalencia de la resistencia local, ciertos tipos de infecciones, especialmente las graves, o ineficaces durante el tratamiento, situaciones para las cuales debe hacerse un diagnóstico microbiológico e identificar la bacteria y la sensibilidad a bencilpenicilina.

Clasificación de las especies relevantes de acuerdo a la sensibilidad a bencilpenicilina.

Microorganismos sensibles y con sensibilidad intermedia		
Tipo de microorganismos	Microorganismos	Gama de resistencia adquirida
Grampositivos aerobios	<i>Bacillus anthracis</i>	0% **
	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	0% *
	<i>Haemolytic streptococci</i> (incluyendo <i>Streptococcus pyogenes</i>)	0% * - 3% **
	<i>Listeria monocytogenes</i>	0% **
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4% * - 40% **
	<i>Streptococcus viridans</i>	3 - 32% *
	Gramnegativos aerobios	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>		18% *
<i>Pasteurella multocida</i>		0% ***
Anaerobios	<i>Actinomyces israelii</i>	8% **
	<i>Fusobacterium nucleatum and Fusobacterium necrophorum</i>	Normalmente sensibles

Microorganismos sensibles y con sensibilidad intermedia		
	<i>Bacilos formadores de esporas Gram-positivos</i> (incluyendo <i>Clostridium tetani</i> y <i>Clostridium perfringens</i> (<i>welchii</i>))	14% **
	<i>Cocos Gram-positivos</i> (incluyendo <i>peptostreptococcus</i>)	7% *
Otros microorganismos	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Normalmente sensibles
	<i>Capnocytophaga canimorsus</i>	Normalmente sensibles
	<i>Leptospirae</i>	Normalmente sensibles
	<i>Streptobacillus moniliformis</i> y <i>spirillum minus</i>	Normalmente sensibles
	<i>Treponema pallidum</i>	0% ***

* Datos de UK

** Datos Europeos

*** Datos Globales

Especies en las que la resistencia adquirida puede ser un problema		
Tipo de microorganismos	Microorganismos	Gama de resistencia adquirida
Grampositivos aerobios	<i>Staphylococcus Coagulasa negativa</i>	71 – 81% *
	<i>Enterococcus Spp</i>	Resistente
	<i>Staphylococcus aureus</i>	79 – 87% *
Gramnegativos aerobios	<i>Acinetobacter</i>	Resistente
	<i>Bordetella pertussis</i>	Generalmente resistentes
	<i>Brucella spp.</i>	Resistente
	<i>Enterobacteriaceae</i> (incluyendo <i>Escherichia coli</i> , <i>Slamonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Citrobacter</i>).	Generalmente resistente
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Resistente
	<i>Pseudomonas</i>	Resistente
Anaerobios	<i>Bacteroides fragilis</i>	100% ***

* Datos de UK

** Datos Europeos

*** Datos Globales.

Especies intrínsecamente resistentes

La mayoría de cepas de *Staphylococcus aureus* son en la actualidad resistentes a la bencilpenicilina. Se ha observado un aumento de casos de *Streptococcus pneumoniae* con sensibilidad reducida o resistencia completa a la bencilpenicilina. Se han identificado cepas de *Neisseria meningitidis* con sensibilidad reducida a la bencilpenicilina. La *Neisseria gonorrhoeae* productora de penicilinas está ampliamente extendida; la reducida sensibilidad del gonococo a la bencilpenicilina puede también ser

el resultado de alteraciones en sus proteínas de unión a la penicilina. La mayoría de cepas de *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* (*Branhamella catarrhalis*) son ahora resistentes.

Mecanismos de resistencia conocidos y resistencia cruzada

La resistencia a la penicilina y a otros beta-lactámicos puede producirse por cuatro mecanismos:

- 1) Destrucción del antibiótico por la β -lactamasa. Es el mecanismo de resistencia más común.
- 2) Error del antibiótico al penetrar en la membrana externa de las bacterias gram negativas para alcanzar las PBP (proteínas que se unen a la penicilina).
- 3) Flujo de salida del fármaco a través de la membrana externa de las bacterias gramnegativas
- 4) Unión del antibiótico de baja afinidad a las PBP.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La bencilpenicilina benzatina tiene una baja solubilidad y, por lo tanto, el fármaco se libera lentamente en los sitios de inyección intramuscular. Se hidroliza a penicilina G. Esta combinación de hidrólisis y absorción lenta da como resultado niveles séricos en sangre mucho más bajos pero más prolongados que otras penicilinas parenterales.

Distribución

La bencilpenicilina benzatina forma un depósito tisular. Pasa a torrente circulatorio muy lentamente y se hidroliza a bencilpenicilina, proporcionando niveles séricos bajos y muy prolongados. La concentración máxima plasmática se alcanza entre las 12- 48 horas. Aproximadamente un 60% se une a proteínas plasmáticas. Es ampliamente distribuida por todos los tejidos del organismo, especialmente si están inflamados. Atraviesa en pequeña proporción la barrera hematoencefálica, y en mucha mayor cantidad la placentaria.

Eliminación

Bencilpenicilina se metaboliza en el hígado en grado limitado y su derivado ácido penicilínico se ha recuperado en la orina. La eliminación se produce en gran parte (50 - 80%) de forma inalterada a través de los riñones (85 - 95%), como resultado de filtración glomerular y secreción tubular activa; en menor medida, se produce excreción biliar (alrededor del 5%).

En adultos con función renal normal la semivida es de 0,4-0,9 horas. En pacientes con insuficiencia renal las concentraciones plasmáticas pueden ser superiores y las semividas más prolongadas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos realizados en ratón, rata y conejo no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Vial: Tween 80, lecitina y citrato de sodio (E-331)

Ampolla de disolvente: agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3. Periodo de validez

Vial: 5 años

Vial reconstituido: El producto reconstituido deberá utilizarse inmediatamente para la administración intramuscular.

6.4. Precauciones especiales de conservación

El polvo para suspensión inyectable (vial) debe conservarse en lugar seco.
Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio con tapón de bromobutilo sellado con cápsula flip-off.
Ampolla de vidrio.

Se presenta en:

Envases unitarios: 1 vial y 1 ampolla.

Envases clínicos: 100 viales y 100 ampollas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Reconstitución y administración del medicamento

Una vez reconstituido el vial con el contenido de la ampolla de disolvente, se obtiene una suspensión lechosa blanca o casi blanca.

BENZETACIL se administra exclusivamente por vía intramuscular profunda en el cuadrante superior externo del glúteo o en la zona ventroglacial de Hochstetter con la aguja apuntado hacia la cresta ilíaca. En niños administrar en la zona lateral media del muslo preferiblemente. En bebés y niños pequeños, la zona periférica del cuadrante superior externo de la región glútea solo debe usarse como sitio de inyección en casos excepcionales, para prevenir lesiones del nervio ciático. Antes de la inyección, la administración intravascular debe excluirse por aspiración. En caso de dosis repetidas cambiar el punto de inyección.

Instrucciones de preparación:

Para la inyección de BENZETACIL deberá utilizarse una aguja larga de calibre 0,9 mm. Preparar asépticamente la suspensión inyectando dentro del vial el agua para preparaciones inyectables de la ampolla que se proporciona en el envase.

Ampolla de 4 ml para las dosis de BENZETACIL 600.000 y 1.200.000 y ampollas de 6 ml para la dosis de BENZETACIL 2.400.000.

Agitar hasta obtener una suspensión homogénea. Aspirar el contenido del vial con la jeringa.

Para inyectar, clave profundamente la aguja en el glúteo, coloque la jeringa y aspire tirando del émbolo de la jeringuilla y comprobando que no sale sangre para tener la seguridad de que la aguja no está en la luz de un vaso sanguíneo. Aplíquelo lo antes posible para evitar que cristalice dentro de la aguja de inyección y le cause al paciente un mayor dolor.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

LABORATORIO REIG JOFRÉ, S.A.

Gran Capitán, 10

08970 Sant Joan Despí (Barcelona)

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Benzetacil 2.400.000 UI polvo y disolvente para suspensión inyectable N° de Registro 22.295

Benzetacil 1.200.000 UI polvo y disolvente para suspensión inyectable N° de Registro 55.835

Benzetacil 600.000 UI polvo y disolvente para suspensión inyectable N° de Registro 53.848

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

Benzetacil 2.400.000 UI polvo y disolvente para suspensión inyectable 30/11/1954

Benzetacil 1.200.000 UI polvo y disolvente para suspensión inyectable 12/11/1981

Benzetacil 600.000 UI polvo y disolvente para suspensión inyectable 10/09/1976

Fecha de la última renovación:

Benzetacil 2.400.000 UI polvo y disolvente para suspensión inyectable Oct 2007

Benzetacil 1.200.000 UI polvo y disolvente para suspensión inyectable Nov 2011

Benzetacil 600.000 UI polvo y disolvente para suspensión inyectable Septiembre 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>