

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Penilevel 600.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Penilevel 1.000.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Penilevel 2.000.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Penilevel 5.000.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Penilevel 10.000.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de Penilevel 600.000 UI contiene 600.000 UI de bencilpenicilina equivalente a 360 mg de bencilpenicilina sódica (penicilina G sódica).
Cada vial de Penilevel 1.000.000 UI contiene 1.000.000 UI de bencilpenicilina equivalente a 600 mg de bencilpenicilina sódica (penicilina G sódica).
Cada vial de Penilevel 2.000.000 UI contiene 2.000.000 UI de bencilpenicilina equivalente a 1.200 mg de bencilpenicilina sódica (penicilina G sódica).
Cada vial de Penilevel 5.000.000 UI contiene 5.000.000 UI de bencilpenicilina equivalente a 3.000 mg de bencilpenicilina sódica (penicilina G sódica).
Cada vial de Penilevel 10.000.000 UI contiene 10.000.000 UI de bencilpenicilina equivalente a 6.000 mg de bencilpenicilina sódica (penicilina G sódica).

Excipientes con efecto conocido:

Penilevel 600.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable contiene 23 mg de sodio por vial.
Penilevel 1.000.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable contiene 39 mg de sodio por vial.
Penilevel 2.000.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable contiene 77 mg de sodio por vial.
Penilevel 5.000.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable contiene 193 mg de sodio por vial.
Penilevel 10.000.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable contiene 386 mg de sodio por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo es de color blanco o casi blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Penilevel está indicado en el tratamiento de las siguientes infecciones en adultos, adolescentes, niños, recién nacidos y prematuros, causadas por patógenos sensibles a la penicilina (ver sección 5.1):

- Infecciones cutáneas, como la erisipela.

- Infecciones respiratorias, como la neumonía adquirida en la comunidad, la pleuritis, el empiema y el absceso pulmonar.
- Endocarditis bacteriana.
- Meningitis y abscesos cerebrales.
- Osteomielitis.
- Infecciones del tracto genital y ginecológicas.
- Infecciones otorrinolaringológicas y estomatológicas.
- Infecciones del tracto digestivo y la vesícula biliar.
- Peritonitis.
- Sepsis (posiblemente en terapia combinada).

Penilevel también se utiliza para tratar las siguientes infecciones específicas:

- Carbunco.
- Difteria (en combinación con la antitoxina).
- Tétanos.
- Gangrena gaseosa.
- Listeriosis
- Neurosífilis y sífilis congénita.
- Leptospirosis.
- Enfermedad de Lyme.
- Pasteurelosis.
- Fiebre por mordedura de rata.
- Amigdalitis necrotizante por espiroquetas y/o fusobacterias, angina de Vincent.
- Actinomicosis.

La penicilina G puede utilizarse también en el tratamiento de las complicaciones de la gonorrea (por ejemplo, endocarditis o artritis gonocócica), siempre que se demuestre que el aislado de *Neisseria gonorrhoeae* es sensible a la penicilina.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de los antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis y vía de administración varían según el tipo de infección, gravedad de la misma, localización y sensibilidad del patógeno, así como de las características del paciente.

Posología

Para unidades internacionales (UI) y valores en masa se aplican las siguientes equivalencias:

1 mg de bencilpenicilina sódica equivale a 1670 UI de bencilpenicilina.

1 millón de UI (MUI) de bencilpenicilina es equivalente a 598,9 mg de bencilpenicilina sódica.

En general, se considera que 600 mg de bencilpenicilina sódica es equivalente a 1 MUI de bencilpenicilina.

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años):

1-3 MUI/día, por vía intravenosa o intramuscular, divididos en dosis iguales cada 4h.

En caso de infecciones graves, la dosis puede elevarse hasta 2 MUI cada 2h.

Niños (hasta 12 años):

100.000-300.000 UI/kg/día, por vía intravenosa o intramuscular, divididos en dosis iguales cada 4-6h, hasta un máximo de 24 MUI/día.

Infecciones respiratorias

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años): 5-24 MUI/día, por vía intravenosa o vía intramuscular, divididos en dosis iguales cada 4-6h.

Niños (hasta 12 años): 100.000-250.000 UI/kg/día, por vía intravenosa, divididos en dosis iguales cada 4-6h.

Empiema

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años): 5-24 MUI/día, por vía intravenosa o intramuscular, divididos en dosis iguales cada 4-6h.

Niños (hasta 12 años): no hay datos específicos.

Endocarditis bacteriana

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años): 18-30 MUI/día, por vía intravenosa, divididos en dosis iguales cada 4h, normalmente durante 6 semanas. Suele ser necesaria la administración conjunta con un aminoglucósido.

Niños (hasta 12 años): 200.000-300.000 UI/kg/día, por vía intravenosa, divididos en dosis iguales cada 4h, hasta un máximo de 24 MUI/día durante al menos 4 semanas.

Meningitis bacteriana

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años): 24 MUI/día, por vía intravenosa, divididos en dosis iguales cada 4h.

Niños (hasta 12 años): 150.000-400.000 UI/kg/día, por vía intravenosa, divididos en dosis iguales cada 4-6h, hasta un máximo de 24 MUI/día.

Osteomielitis

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años): 20-24 MUI/día, por vía intravenosa, cada 24h o divididos en dosis iguales cada 4h, durante 6 semanas.

Niños (hasta 12 años): no hay datos específicos.

Sepsis (posiblemente en terapia combinada)

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años): 5-24 MUI/día, por vía intravenosa o intramuscular, divididos en dosis iguales cada 4-6h.

Niños (hasta 12 años): no hay datos específicos.

Carbunco

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años): 8 MUI/día, por vía intravenosa o intramuscular, divididos en dosis iguales cada 6h.

Niños (hasta 12 años): 400.000 UI/kg/día, por vía intravenosa, divididos en dosis iguales cada 4h, hasta un máximo de 4 MUI/dosis durante 14-21 días.

Difteria (en combinación con la antitoxina)

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años): 2-3 MUI/día, por vía intravenosa o intramuscular, divididos en dosis iguales cada 4-6h durante 10-12 días.

Niños (hasta 12 años): 150.000-250.000 UI/kg/día, por vía intravenosa o intramuscular, divididos en dosis iguales cada 6h durante 7-10 días.

Tétanos

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años): 2-4 MUI/día, por vía intravenosa, divididos en dosis iguales cada 4-6h durante 7-10 días.

Niños (hasta 12 años): no hay datos específicos.

Gangrena gaseosa

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años): 3-4 MUI/día, por vía intravenosa, divididos en dosis iguales cada 4h durante 7-10 días. En combinación con clindamicina y desbridamiento del tejido necrótico.

Niños (hasta 12 años): no hay datos específicos.

Listeriosis

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años): en pacientes con bacteriemia se administran 24 MUI/día, por vía intravenosa, divididos en dosis iguales cada 4h durante al menos 14 días. En casos de meningitis se administran 15-20 MUI/día, por vía intravenosa o intramuscular, divididos en dosis iguales cada 4-6h durante 2 semanas.

Niños (hasta 12 años): no hay datos específicos.

Neurosífilis

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años): 18-24 MUI/día, por vía intravenosa o intramuscular, divididos en dosis iguales cada 4h durante 10-14 días.

Niños (hasta 12 años): 50.000 UI/kg/día, por vía intravenosa o intramuscular, divididos en dosis iguales cada 4-6h durante 10-14 días.

Sífilis congénita

Se administran 50.000 UI/kg/día, por vía intravenosa o intramuscular, divididos en dosis iguales cada 4-6h durante 10-14 días.

Leptospirosis

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años): 1,5 MUI/día, por vía intravenosa, divididos en dosis iguales cada 6h durante 7 días.

Niños (hasta 12 años): no hay datos específicos.

Enfermedad de Lyme

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años): 18-24 MUI/día, por vía intravenosa, divididos en dosis iguales cada 4h durante 14-28 días (la duración del tratamiento varía en función del estadio de la enfermedad y la afectación del paciente).

Niños (hasta 12 años): 200.000-400.000 UI/kg/día, por vía intravenosa, divididos en dosis iguales cada 4h durante 14-21 días.

Pasteurellosis

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años): 4-6 MUI/día, por vía intravenosa o intramuscular, divididos en dosis iguales cada 4-6h durante 2 semanas.

Niños (hasta 12 años): no hay datos específicos.

Fiebre por mordedura de rata

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años): 12-20 MUI/día, por vía intravenosa o intramuscular, divididos en dosis iguales cada 4-6h durante 3-4 semanas.

Niños (hasta 12 años): 150.000-250.000 UI/kg/día, por vía intravenosa o intramuscular, divididos en dosis iguales cada 4h durante 4 semanas.

Amigdalitis necrotizante por espiroquetas y/o fusobacterias

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años): 5-10 MUI/día, por vía intravenosa o intramuscular, divididos en dosis iguales cada 4-6h.

Niños (hasta 12 años): no hay datos específicos.

Actinomicosis

Adultos y adolescentes (a partir de 12 años): 10-20 MUI/día, por vía intravenosa, divididos en dosis iguales cada 4h durante 4-6 semanas, seguido de un adecuado tratamiento oral a largo plazo.

Niños (hasta 12 años): 300.000 UI/kg/día, por vía intravenosa, divididos en dosis iguales cada 4h durante 4-6 semanas, seguido de un adecuado tratamiento oral a largo plazo.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada con función renal normal. Los procesos de eliminación pueden verse disminuidos con la edad. La dosis debe ajustarse a la función renal en cada caso individual.

Insuficiencia renal

Si la función renal está muy disminuida, la eliminación de penicilinas puede verse reducida, lo cual debe tenerse en cuenta en la pauta posológica. Por tanto, se recomienda que las dosis individuales o los intervalos de dosis se ajusten en función de los valores de aclaramiento renal en cada caso individual:

- Aclaramiento de creatinina < 10 ml/min/1,73 m²: administrar dosis de carga completa, seguida de media dosis de carga cada 8-10h.
- Aclaramiento de creatinina > 10 ml/min/1,73 m²: administrar dosis de carga completa, seguida de media dosis de carga cada 4-5h.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento con Penilevel puede variar en función del tipo de infección y de la respuesta del paciente, siendo en cualquier caso lo más corta posible. No obstante, algunas infecciones pueden requerir periodos de tratamiento más largos.

Forma de administración

Puede administrarse por vía intramuscular o intravenosa.

Disolver el polvo del vial con el disolvente de la ampolla hasta obtener una solución.

En los casos en que sea necesario administrar dosis diarias de 20 millones de unidades (MUI) o más, es preferible recurrir a la vía intravenosa.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, y/o a los antibióticos betalactámicos (penicilinas, cefalosporinas).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Antes de iniciar la terapia con Penilevel, 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). La bencilpenicilina 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 administrarse a pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad graves.

Los pacientes deben ser informados sobre la posible aparición de una reacción de hipersensibilidad. Después de la administración del medicamento, los pacientes deben ser observados durante 30 minutos y debe disponerse de adrenalina para inyectar en caso de emergencia. Si se produce una reacción alérgica, debe interrumpirse el tratamiento.

Se han reportado reacciones adversas cutáneas graves (SCAR), como síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), en asociación al tratamiento con antibióticos betalactámicos (incluidas penicilinas). Si aparecen signos y síntomas sugestivos de estas reacciones, debe interrumpirse inmediatamente la administración de bencilpenicilina y considerarse un tratamiento alternativo.

Se recomienda precaución en pacientes con las siguientes afecciones:

- Diátesis alérgica (urticaria o rinitis alérgica) o asma bronquial (debido a un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad).
- Cardiopatía grave o trastornos electrolíticos graves de cualquier origen (en este grupo de pacientes, debe prestarse atención a la ingesta de electrolitos, especialmente a la ingesta de potasio).
- Insuficiencia renal (para ajuste de dosis, ver sección 4.2).
- Daño hepático (para ajuste de dosis, ver sección 4.2).
- Epilepsia, edema cerebral o meningitis (por aumento del riesgo de convulsiones especialmente con administración de dosis altas, superiores a 20 MUI de Penilevel, ver sección 4.8).
- Mononucleosis (ya que existe un aumento del riesgo de erupción cutánea).

- Tratamiento de infecciones concomitantes en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (existe un aumento del riesgo de reacciones cutáneas).
- Dermatomicosis (posibles reacciones para-alérgicas, ya que existe una interacción entre penicilinas y metabolitos de dermatofitos que pueden formar una comunidad de antígenos)

En caso de tratamiento prolongado se deberán vigilar las funciones renal, hepática y hematopoyética.

En raras ocasiones, se ha notificado la prolongación del tiempo de protrombina en pacientes que reciben tratamiento con penicilinas. Se debe realizar una vigilancia adecuada cuando se coadministran anticoagulantes. Puede ser necesario ajustar la dosis de anticoagulante oral para obtener el grado de anticoagulación deseado (véanse las secciones 4.5 y 4.8).

Debe tenerse en cuenta que la absorción de Penilevel por vía intramuscular puede verse retrasada en pacientes con diabetes mellitus (ver sección 5.2).

Respecto al tratamiento de las complicaciones de la gonorrea, deberá demostrarse que el aislado de *Neisseria gonorrhoeae* es sensible a la penicilina, ya que existe un elevado porcentaje de aislados resistentes.

Debe prestarse atención al posible sobrecrecimiento de microorganismos resistentes durante el tratamiento prolongado. Si se producen infecciones secundarias, deben tomarse las medidas adecuadas.

En caso de diarrea grave persistente, debe considerarse la posibilidad de que se trate de una colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos (diarrea sanguinolenta, viscosa, acuosa, dolor abdominal sordo, difuso a cólico, fiebre, ocasionalmente tenesmo), la cual puede poner en peligro la vida. Por lo tanto, en estos casos debe interrumpirse inmediatamente el tratamiento y administrarse una terapia adecuada al patógeno (*Clostridioides difficile*). La administración de preparados que inhiben el peristaltismo está contraindicada.

Al tratar la enfermedad de Lyme o la sífilis, puede producirse una reacción de Jarisch-Herxheimer como consecuencia del efecto bactericida de la penicilina sobre los agentes patógenos, caracterizada por fiebre, escalofríos, síntomas generales y focales (generalmente de 2 a 12 horas después del tratamiento). Debe advertirse a los pacientes de que se trata de una consecuencia temporal común de la terapia antibiótica. Para suprimir o aliviar una reacción de Jarisch-Herxheimer, debe iniciarse el tratamiento adecuado.

En enfermedades como neumonía grave, empiema, septicemia, meningitis o peritonitis, en las que se requieren niveles séricos de penicilina más elevados, debe iniciarse el tratamiento con la sal alcalina hidrosoluble de bencilpenicilina.

Si no puede descartarse una afectación neurológica en pacientes con sífilis congénita, deben utilizarse formas de penicilina que alcancen un mayor nivel en el líquido cefalorraquídeo.

La administración intramuscular en lactantes puede causar reacciones locales graves. Si es posible, debe optarse por una terapia intravenosa.

Con la aplicación intravenosa de dosis muy altas (más de 10 MUI/día), el lugar de aplicación debe cambiarse cada 2 días para evitar sobreinfecciones y tromboflebitis.

Debido a posibles alteraciones electrolíticas (cuando se administran más de 10 MUI) y/o posibles reacciones convulsivas (cuando se administran más de 20 MUI), en estas situaciones se deberá recurrir a una administración lenta.

Se han descrito también casos de nefropatía después de la administración intravenosa de más de 10 MUI. La oliguria o anuria, que rara vez se produce durante el tratamiento con altas dosis de penicilina, suele desaparecer en las 48 horas siguientes a la interrupción del tratamiento.

En caso de tratamiento prolongado (más de 5 días) con dosis altas de penicilina, se recomiendan controles del equilibrio electrolítico, recuento sanguíneo y pruebas de la función renal.

Influencia en los procedimientos diagnóstico de laboratorio:

- Con frecuencia se desarrolla una prueba de Coombs directa positiva ($\geq 1\%$ a $< 10\%$) en pacientes que reciben 10 MUI o más de bencilpenicilina por día. Después de suspender el tratamiento, la prueba de antiglobulina puede permanecer positiva durante 6 a 8 semanas (ver sección 4.8).
- La determinación de proteínas en orina utilizando un método de precipitación (ácidos sulfosalicílico, tricloroacético), así como el método de Folin-Ciocalteu-Lowry y el método Biuret pueden dar falsos positivos. Por tanto, en pacientes en tratamiento con bencilpenicilina estos resultados deberán interpretarse con precaución. La determinación de proteínas con tiras reactivas no se ve afectada.
- La determinación de aminoácidos en la orina con el método de ninhidrina también puede dar lugar a resultados falsos positivos.
- Las penicilinas se unen a la albúmina. En métodos electroforéticos para determinar albumina, puede simularse una pseudo-bisalbuminemia.
- Durante la terapia con Penilevel, la detección no enzimática de glucosa y urobilinógeno en orina puede dar resultados falsos positivos. Los test enzimáticos de glucosa en orina no se verán afectados, por lo que podrán utilizarse en pacientes en tratamiento con bencilpenicilina.
- Durante el tratamiento con bencilpenicilina puede observarse un aumento en los valores obtenidos en la determinación de 17-cetoesteroides en orina (mediante la reacción de Zimmerman).

Este medicamento contiene sodio:

Penilevel 600.000 UI polvo para solución inyectable contiene 23 mg de sodio por vial equivalente al 1 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendado por la OMS para un adulto.

Penilevel 1.000.000 UI polvo para solución inyectable contiene 39 mg de sodio por vial equivalente al 2 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendado por la OMS para un adulto.

Penilevel 2.000.000 UI polvo para solución inyectable contiene 77 mg de sodio por vial equivalente al 4 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendado por la OMS para un adulto.

Penilevel 5.000.000 UI polvo para solución inyectable contiene 193 mg de sodio por vial equivalente al 10 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendado por la OMS para un adulto.

Penilevel 10.000.000 UI polvo para solución inyectable contiene 386 mg de sodio por vial equivalente al 19 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendado por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción con otros medicamentos

Metotrexato

La excreción de metotrexato se reduce, lo cual puede conducir a un aumento de la toxicidad del mismo. 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 se deben monitorizar sus niveles séricos. Se debe monitorizar al paciente para detectar posibles reacciones adversas adicionales del metotrexato como, por ejemplo, leucopenia, trombocitopenia y alteraciones cutáneas.

Probenecid

La administración de probenecid conduce a la inhibición de la secreción tubular de bencilpenicilina, lo que aumenta la concentración sérica y prolonga la semivida de eliminación. Además, el probenecid también inhibe el transporte de penicilina desde el líquido cefalorraquídeo, de modo que se reduce aún más la penetración de la bencilpenicilina en el tejido cerebral.

Antiinflamatorios, antirreumáticos y antipiréticos

La administración simultánea de bencilpenicilina con antiinflamatorios, antirreumáticos o antipiréticos (especialmente indometacina, fenilbutazona y salicilatos en dosis elevadas) produce una inhibición competitiva de la excreción que aumenta la concentración sérica de bencilpenicilina y prolonga su semivida de eliminación.

Digoxina

En los pacientes en tratamiento con digoxina existe un riesgo de bradicardia como resultado de las interacciones con bencilpenicilina.

Anticoagulantes orales

Los anticoagulantes orales y las penicilinas se han utilizado ampliamente en la práctica, sin interacciones. Sin embargo, en la bibliografía se describen casos de pacientes que sufrieron una hemorragia cuando recibieron acenocumarol o warfarina al mismo tiempo que bencilpenicilina. Por tanto, en caso de tratamiento concomitante, deberán monitorizarse correctamente los parámetros de coagulación. Además, puede ser necesario un ajuste de la dosis de anticoagulante oral (ver secciones 4.4 y 4.8).

Sinergia con otros antibióticos

Penilevel en combinación con otros antibióticos solo debe utilizarse si cabe esperar un efecto sinérgico o al menos aditivo. Los componentes de una combinación se administran generalmente en una dosis totalmente eficaz. No obstante, si se demuestra sinergia entre ellos, la dosis del medicamento más tóxico de la combinación podría reducirse.

La bencilpenicilina puede combinarse con los siguientes antibióticos bactericidas:

- Isoxazolilpenicilinas (por ejemplo, flucloxacilina y otros betalactámicos de espectro reducido).
- Aminopenicilinas.
- Aminoglucósidos.

Las penicilinas mencionadas se inyectan lentamente por vía intravenosa antes de la administración de Penilevel. Los aminoglucósidos deben administrarse (vía intramuscular) por separado siempre que sea posible, ya que se ha observado una inactivación mutua al combinarse penicilinas y aminoglucósidos de forma “in vitro”.

Interferencia con otros antibióticos

Los antibióticos bacteriostáticos (como las tetraciclinas, el cloranfenicol o las sulfamidas) pueden interferir con las penicilinas, ejerciendo un posible efecto antagonista entre ellos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La bencilpenicilina atraviesa la placenta. En 1-2 horas tras la administración, se alcanzan en el suero fetal concentraciones correspondientes a las del suero materno. Los estudios realizados en animales no han mostrado indicios de efectos directos o indirectos sobre la salud en lo que respecta a la toxicidad para la reproducción.

La bencilpenicilina puede utilizarse durante el embarazo si está debidamente indicada y tras considerar los beneficios y riesgos.

La bencilpenicilina no está indicada durante el embarazo para el tratamiento de la sífilis.

Lactancia

Las penicilinas aparecen en la leche materna en pequeñas cantidades.

Aunque hasta la fecha no se han notificado efectos indeseables en lactantes alimentados con leche materna, no puede descartarse la posibilidad de sensibilización o de un efecto adverso sobre la flora intestinal.

En los lactantes alimentados también con alimentos para bebés, las madres deben extraer y desechar la leche materna durante el tratamiento con bencilpenicilina. La lactancia puede reanudarse 24 horas después de la interrupción del tratamiento.

Fertilidad

No se han realizado estudios para investigar el efecto de la bencilpenicilina sobre la fertilidad humana.

Los estudios de reproducción realizados en animales no mostraron efectos negativos sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Penilevel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

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.

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 sódica

Sistema de clasificación de órganos (MedDRA)	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>			Eosinofilia, neutropenia, granulocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, pancitopenia, anemia hemolítica y alteraciones de la coagulación.	Trombocitopenia, prolongación del tiempo de hemorragia y del tiempo de protrombina (ver sección 4.4).
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Reacciones alérgicas: urticaria, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, fiebre, artralgia, anafilaxia o reacciones anafilactoides (asma, púrpura, síntomas gastrointestinales).			Angioedema, enfermedad del suero, reacción Jarisch-Herxheimer en asociación con infecciones de espiroquetas (sífilis y enfermedad de Lyme, ver sección 4.4).
<i>Trastornos del metabolismo y la nutrición</i>		Desequilibrios electrolíticos por una infusión rápida (ver sección 4.4).		
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Neuropatía. Reacciones de toxicidad del sistema nervioso central, incluyendo convulsiones, en pacientes con disminución de la función renal severa tratados con dosis masivas (ver sección 4.4)		Encefalopatía metabólica
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estomatitis, glositis, lengua negra y pilosa, náuseas, vómitos, diarrea, colitis pseudomembranosa (ver sección 4.4)	Colitis por <i>Clostridioides difficile</i>		

<i>Trastornos hepatobiliares</i>				Hepatitis, colestasis
<i>Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo</i>				Efectos secundarios cutáneos graves (SCAR), incluyendo: pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), síndrome de Steven-Johnson (SJS), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), Necrosis Epidérmica Tóxica (NET), prurito, erupción maculopapular, erupción morbiliforme, eritema, penfigoide.
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		Nefropatía, albuminuria, cilindruria, hematuria, oliguria, anuria (ver sección 4.4)		
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		Reacciones locales severas durante la administración intramuscular a niños.		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Se han reportado reacciones adversas cutáneas graves: SCARs (síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP) en asociación con el tratamiento con betalactámicos, incluidas penicilinas (ver 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: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Para el tratamiento de sobredosis no existe un antídoto específico. El tratamiento de la sobredosis de bencilpenicilina debe ser sintomático y de mantenimiento. La hemodiálisis puede contribuir a eliminar las penicilinas de la sangre.

En determinados casos, la sobredosis puede llevar asociado un aumento de la hiperexcitabilidad neuromuscular o predisposición a aparición de convulsiones cerebrales. En estos casos, el manejo clínico consistirá en la interrupción del tratamiento, el seguimiento clínico y, si fuera necesario, tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antibacterianos para uso sistémico. Penicilinas sensibles a la betalactamasa. Código ATC: J01CE01

Mecanismo de acción

Bencilpenicilina sódica es un antibiótico beta-lactámico, con acción bactericida. Actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular bacteriana, durante la fase de crecimiento mediante el bloqueo de proteínas de unión a penicilina (PBPs). 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, se desconoce si otras etapas precoces de la síntesis de la pared celular pueden también inhibirse. Otros mecanismos involucrados en la acción bactericida incluyen la lisis bacteriana por inactivación de los inhibidores endógenos de las autolisinas bacterianas.

Es activa frente a la mayoría de las bacterias aerobias, Gram-positivos y Gram-negativos, así como frente a determinadas especies de anaerobios y a la mayor parte de las espiroquetas.

Mecanismos de resistencia

La resistencia a la bencilpenicilina puede basarse en los siguientes mecanismos:

- Inactivación por betalactamasas, por lo que no es eficaz contra las bacterias productoras de dichas enzimas (por ejemplo, estafilococos o gonococos).
- Afinidad reducida de las PBPs por la bencilpenicilina: la resistencia adquirida en neumococos y algunos otros estreptococos a la bencilpenicilina se basa en modificaciones de las PBPs existentes como resultado de una mutación.
- Penetración insuficiente de la bencilpenicilina a través de la pared celular externa de las bacterias Gram negativas.
- Transporte activo de la bencilpenicilina fuera de la célula bacteriana por bombas de eflujo.

Puede existir una resistencia cruzada parcial o completa de la bencilpenicilina con otras penicilinas y cefalosporinas.

Puntos de corte

Los criterios interpretativos de la CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad para bencilpenicilina han sido establecidos por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) y se enumeran en el siguiente enlace:

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Relación entre farmacocinética y farmacodinámica

La eficacia depende esencialmente del tiempo durante el cual la concentración de bencilpenicilina se encuentre por encima de la concentración mínima inhibitoria (CMI) del antibiótico para el patógeno.

Eficacia clínica frente a patógenos específicos

La prevalencia de resistencia adquirida para una especie puede variar según la geografía y tiempo. Por lo tanto, se requiere 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.

Especies generalmente sensibles
<i>Gram-positivos aerobios</i>
<i>Bacillus anthracis</i>
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>
Estreptococos beta-hemolíticos (incluyendo <i>Streptococcus pyogenes</i>)
<i>Gardnerella vaginalis</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus</i> grupo viridans
<i>Gram-negativos aerobios</i>
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Capnocytophaga canimorsus</i>
<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Pasteurella multocida</i>
<i>Anaerobios</i>
<i>Actinomyces israelii</i>
<i>Clostridium tetani</i>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Peptoniphilus</i> spp.
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Veillonella parvula</i>

Otros microorganismos
<i>Treponema pallidum</i>

Especies donde la resistencia adquirida puede plantear un problema de uso
Gram-positivos aerobios
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus coagulasa negativa</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
Gram-negativos aerobios
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>

Especies naturalmente resistentes
Gram-positivos aerobios
<i>Enterococcus faecium</i>
<i>Nocardia</i> spp.
Gram-negativos aerobios
<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Bordetella pertussis</i>
<i>Brucella</i> spp.
<i>Enterobacteriaceae</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Anaerobios
<i>Bacteroides</i> spp.
Otros microorganismos
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La bencilpenicilina no es estable a los ácidos, por lo que solo puede administrarse por vía parenteral. La bencilpenicilina sódica aparece rápidamente en la sangre después de la inyección intramuscular y las concentraciones máximas se alcanzan normalmente a los 15-30 minutos, siendo detectables durante 3-4 horas. Debe tenerse en cuenta que la absorción por vía intramuscular puede verse retrasada en pacientes con diabetes mellitus.

Distribución

Cuando se utiliza una terapia con altas dosis de penicilina, también se consiguen efectos terapéuticos en tejidos poco accesibles, como válvulas cardíacas, huesos, líquido cefalorraquídeo o empiema, etc., en los que se alcanzan concentraciones terapéuticamente eficaces, especialmente si están inflamados. Atraviesa la barrera hematoencefálica en pequeña proporción. En cambio, atraviesa la barrera placentaria en mucha mayor cantidad, alcanzando fracciones terapéuticas en el feto y el líquido amniótico. La bencilpenicilina también pasa a la leche materna.

Concentraciones plasmáticas de 0,012 mcg/ml han sido reportadas después de dosis de 1 MUI, manteniéndose concentraciones terapéuticas frente a la mayoría de los microorganismos sensibles durante 5 horas. Aproximadamente el 60% de la dosis inyectada se une reversiblemente a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es de aproximadamente 0,3-0,4 L/kg en adultos, en niños aproximadamente 0,75 L/kg.

Eliminación

La mayoría de la dosis (50-80%) se elimina por vía renal como sustancia inalterada, y en menor medida en forma activa por la bilis (aprox. 5%).

Aproximadamente un 60% de la dosis se elimina por la orina en las primeras 6h tras la administración. En adultos con una función renal normal, la semivida de eliminación es de 30-45 minutos. En pacientes con insuficiencia renal las concentraciones plasmáticas pueden ser superiores y las semividas más prolongadas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No existen datos preclínicos de relevancia para el prescriptor adicionales a los ya incluidos en otras secciones de la Ficha Técnica.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

5 años.

Una vez reconstituido, debe administrarse inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Estuche con un vial de vidrio tipo II con tapón de butilo que contiene polvo para solución y ampolla de vidrio o de plástico que contiene agua para preparaciones inyectables. Los formatos disponibles son:

Envase normal: 1 vial + 1 ampolla de disolvente

Envase clínico: 100 viales + 100 ampollas de disolvente

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Disolver el polvo del vial con el disolvente de la ampolla hasta obtener una solución homogénea.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios ERN, S.A.

C/ Perú, 228

08020 Barcelona, España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

33.579	Penilevel 600.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable.
33.580	Penilevel 1.000.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable.
43.504	Penilevel 2.000.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable.
41.245	Penilevel 5.000.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable.
48.882	Penilevel 10.000.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable.

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

01/03/1960 // 01/03/2010	Penilevel 600.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable.
01/03/1960 // 01/03/2010	Penilevel 1.000.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable.
01/11/1966 // 01/11/2011	Penilevel 2.000.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable.
01/07/1965 // 01/07/2005	Penilevel 5.000.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable.
01/02/1970 // 01/02/2010	Penilevel 10.000.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2025