



1. А. КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

R
COMBICILLIN 4:1

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

КОМБИЦИЛИН 4:1 по 0,916 г (0,911 г), (екв. на 1 000 000 UI бензилпеницилин)

Наименование на веществото	Количество	Качество
Procaine Penicillin	0,791 г	ВР 93
еквивал. на	800 000 UI	
Benzylpenicillin K (Na)	0,125 г (0,120 г)	ВР 93
еквивал. на	200 000 UI	

КОМБИЦИЛИН 4:1 по 1,832 г (1,822 г), (екв. на 2 000 000 UI бензилпеницилин)

Наименование на веществото	Количество	Качество
Procaine Penicillin	1,582 г	ВР 93
еквивал. на	1 600 000 UI	
Benzylpenicillin K (Na)	0,250 г (0,240 г)	ВР 93
еквивал. на	400 000 UI	

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

ПРАХ ЗА ИНЖЕКЦИОННА СУСПЕНЗИЯ



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. ПОКАЗАНИЯ

Прилага се при средно тежки инфекции, причинени от микроорганизми, с висока чувствителност на пеницилин, например:

- урогенитални инфекции - сифилис (всички фази), Фрамбезия, гонорея, пинта и др.;
- антракс, отитис медиа, субакутен бактериален ендокардит, мастит, дифтерия, скарлатина, еризипел;
- инфекции на горните дихателни пътища - пневмония, тонзилити, фарингити, синусити, ангина;
- инфекции на кожата и меките тъкани;
- инфекции на костите и ставите - ревматизъм, остеомиелит;

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Комбицилин се прилага само интрамускулно след проба за свръхчувствителност към бензилпеницилин и прокаин.

Инжектира се дълбоко интрамускулно най-често в две места.

Да се провери дали иглата не е попаднала в кръвоносен съд.

Възрастни и деца над 14 години: В зависимост от типа и тежестта на инфекцията от 400 000UI до 1 200 000UI дневно, еднократно или в две дози.

Деца - денонощна доза:

до 1 година - 150 000UI ÷ 250 000UI

от 1 до 5 години - 250 000UI ÷ 500 000UI

от 6 до 14 години - 500 000UI ÷ 750 000UI

Дозата се разпределя в 1÷3 инжектирания.

Продължителност на терапията средно 5-7 дни.



Гонорея:

- възрастни - обикновено еднократна инжекция от 4 000 000UI, приложена в две отделни места, в две еднакви дози, едновременно с 1g пробеницид, приет орално, 30 минути преди хранене;
- деца - 100 000UI/kg, едновременно с 25mg/kg пробеницид, приет орално 30 минути преди хранене;

Сифилис:

- възрастни - обикновено 1 200 000UI дневно, в продължение на 10-15 дни
- деца до 2 години с конгенитален сифилис - обикновено 50 000UI/kg, в продължение на 8-10 дни.

Стрептококови инфекции група А - инфекции на горните дихателни пътища, инфекции на кожата и меките тъкани, скарлатина и еризипел - 600 000UI - 1 000 000UI, дневно; деца под 27kg - 300 000UI, дневно.

Дозата обикновено се прилага като еднократна инжекция, приложена на две отделни места, в две еднакви дози, в продължение най-малко на 10 дни.

Стафилококови и пневмококови инфекции (с изключение на пневмококов менингит) - 600 000UI - 1 000 000UI, дневно; деца под 27 kg - 300 000UI, дневно.

Антракс - 600 000UI - 1 000 000UI, дневно.

Фрамбезия, пинта - Дозировка както при сифилис.

При болни с бъбречна недостатъчност, дозата се намалява в зависимост от степента на бъбречното увреждане, както следва:

Скорост на гломерулна филтрация, ml/min	Дозировка:
> 50	Обичайната доза
10-50	75% от обичайната доза
>10	20-50% от обичайната доза



При болни на хемодиализа дозата се прилага след диализата.

При болни с хронична амбулаторна перитонеална диализа се прилага 20-50% от обичайната доза. При болни с продължителна артерио-венозна хемодиализа се прилага 75% от обичайната доза. От Комбицилин се изготвя суспензия чрез прибавяне на стерилна вода за инжекции или 0,9% стерилен физиологичен разтвор на натриев хлорид (както е посочено в таблицата) и разклатяване.

Combicillin 4:1 UI	Обем разтворител за суспендиране, ml	Приблизителен почтен обем ml	Приблизителна концентрация UI/ml	
			Proc. penicillin	Benzylpen.
1 000 000	2,2	2,7	300 000	70 000
2 000 000	4,0	5,4	300 000	70 000

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Свръхчувствителност към антибиотици от пеницилиновата група и към прокаин.

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ЗА УПОТРЕБА.

Комбицилин се прилага само дълбоко интрамускулно!

Да не се инжектира интравенозно или интраартериално!

Да не се инжектира близо до артерия или нерв!

Инжектирането в или близо до нерв, може да предизвика трайното му увреждане.

При свръхчувствителност към пеницилин или към прокаин е

противопоказано прилагането му!



Преди започване на всеки нов курс на лечение, пациентите трябва да се изследват за свръхчувствителност към пеницилин, като при липса на алергична анамнеза се прави скарификационна кожна проба с разреждане 60mg (100 000 UI)/ml. При анамнестични данни за алергия отначало се извършва епикутанна проба със същото разреждане и ако тя е отрицателна се извършва скарификационна проба. Пробите се отчитат след 30 мин. и се извършват с престоял (5-7 дни) разтвор на пеницилин. В случай на развитие на анафилактична реакция е необходимо прилагането на 0,1mg-0,3mg-0,5mg адреналин подкожно, при необходимост венозна инфузия на кортикостероидни препарати, евентуално антихистаминов препарат (парентерално), новфин и селективни бета-адреномиметици при бронхоспазъм, кислород, обдишване, ако е необходимо и интубация. Задължително трябва да се направи проба за свръхчувствителност и към прокаин. Инжектира се интрадермално 0,1ml 1-2% разтвор на прокаин. Зачервяване, поява на обрив, петна и загаряване в мястото на инжекцията е индикация за свръхчувствителност, която се третира по обичайните методи, включително употребата на барбитурати и антихистаминови препарати. Необходимо е да се прилага с повишено внимание при доказана свръхчувствителност към цефалоспорици, гризеофулвин и пенициламин (кръстосана алергия). Повишено внимание при болни с анамнеза за атопична предиспозиция (астма) и анамнеза за гърчове. Случайното прилагане на препаратите интраваскуларно, включително случайно директно интраартериално инжектиране или инжектиране в непосредствена близост до артерия води до тежки невросъдови увреждания включително трансверзален миелит, с постоянна парализа, гангрена понякога изискваща ампутация на пръстите, некрози и лющене в и около мястото на инжектиране.



Такива тежки реакции са наблюдавани при инжектиране в седалището, бедрото и делтовидния мускул. При деца до 1 година и малки деца се препоръчва препаратът да се инжектира дълбоко интрамускулно в мидлатералната страна на бедрото. При възрастни в горния външен сектор на глутеите. При повторна инжекция мястото на инжектиране трябва да се смени.

Други сериозни усложнения предполагащи интраваскуларно инжектиране са изbledняване, наличие на обезцветени участъци, или цианоза на крайниците, последвано от образуване на мехурчета, тежка едема изискваща предварителна и/или по-късна частична фасциотомия в долните крайници. Най-често тези тежки усложнения се наблюдават при деца до 1 година и малки деца. Незабавна консултация със специалист се препоръчва при съмнение за нарушение на кръвооросяването проксимално и дистално от мястото на инжекцията.

R

Combicillin съдържа калий около 14,4 mg/g или натрий около 8,3 mg/g. При прилагане на големи дози от препарата, при пациенти с бъбречна недостатъчност или при комбинирана терапия с калий-съхраняващи диуретици или калий-съдържащи препарати е необходимо проследяване на бъбречната функция, поради опасност от развитие на хиперкалемия (особено при пациенти с бъбречна недостатъчност). Възможно е да се наблюдават конвулсии и други признаци на токсичност от страна на централната нервна система. Възможно е нарушение на електролитния баланс на кръвта при прилагане на големи дози от препарата. Да се вземе под внимание количественото съдържание на натрий в Комбицилин с бензилпеницилин натриева сол при пациенти, спазващи диета с ограничаване на натрия.



При лечение на болни от сифилис при около 50% от тях, малко след започване на лечението, може да възникне реакцията на Jarisch-Herxheimer, като резултат от освобождаването на големи количества ендотоксини (температура, потливост, студени тръпки, главоболие, дори колапс).

Да не се използва Комбицилин за лечение на тежки остри инфекции и при бактериемия.

При продължителна употреба на Combicillin съществува опасност от развитие на суперинфекция с *Pseudomonas* и *Candida*, в такъв случай се прекъсва употребата на Combicillin и се назначава подходяща терапия. При продължителна терапия с пеницилин, особено с големи дози се препоръчва периодична оценка на бъбречната и хемопоетичната функция.

4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Комбицилин бързо се инактивира от киселини, основи и окислителни. Да не се смесва в една спринцовка с други препарати. Адитивен ефект или синергизъм е наблюдаван при едновременно приложение на пеницилин и пробенецид. Наблюдаван е синергизъм между пеницилин и гентамицин спрямо някои Грам-положителни бактерии и някои Грам-отрицателни анаеробни бактерии. Може да се очаква взаимодействие с орални контрацептиви - компрометиране на ефекта им. Наблюдаван е адитивен ефект или ограничен синергизъм между пеницилин и тетрациклин или еритромицин при *Chlamydia trachomatis*. Наблюдаван е антагонизъм между пеницилин и амикацин спрямо ентерококи, между пеницилин и хлорамфеникол и между пеницилин и еритромицин при пневмококов менингит и при инфекции причинени от стрептококи от група А.

Не се препоръчва едновременна употреба на Комбицилин с други потенциално нефротоксични препарати.

Лабораторни взаимодействия: Може да се очаква компрометиране на резултатите за определяне на глюкоза в урината Clini Test R.



4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Ниската токсичност на пеницилиновите препарати позволява да се прилага за лечение на инфекции по време на бременността.

Поради екскретиране с майчиното мляко в някои случаи са възможни обриви на кърмачето като израз на сенсibiliзация.

4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Комбицилин не влияе върху способността за шофиране и на работата с машини.

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Както при пеницилин: кожни обриви, макулопапулозни обриви до ексфолиативен дерматит, уртикария, студени тръпки, треска, главоболие, еозинофилия, болки в ставите, анафилактична реакция (виж Предпазни мерки).

Рядко могат да се появят симптоми на токсични реакции към прокаин след прилагане на големи еднократни дози (4800000 UI). Тези реакции са преходни (около 30 минути) и се изразяват в психични смущения: безспокойство, страх, объркване, възбуждане, депресия, слабост, агресивност, халюцинации. При прилагане на високи дози от препарата има опасност от възникване на хиперкалемия с неврологична и сърдечно-съдова симптоматика. Рядко са наблюдавани преходни нарушения в хемопоезата - хемолитична анемия, левкопения и тромбоцитопения, особено след прилагане на големи дози. При свръхдозировка е възможно да се наблюдава невромускулна свръхвъзбудимост, стигаща до конвулсни гърчове.

Местни реакции - болезненост и уплътнение в мястото на инжектиране.

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Рядко (при прилагане на големи дози или обичайни дози, но при бъбречни увреждания) може да се наблюдава токсично увреждане на главния мозък (енцефалопатия). Възможна е да се наблюдава невромускулна свръхвъзбудимост, стигаща до конвулсии и гърчове, при еднократна доза 4 800 000 UI, както и симптоми на токсични реакции към прокаин.



В случаите на предозиране и доказване на токсични реакции прилагането на Комбицилин се прекъсва. Антибиотикът може да се елиминира от организма чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

Комбицилин 4:1 е смес от малко разтворимата прокаинова сол на бензилпеницилин-прокаин пеницилин и лесно разтворимата бензилпеницилин К (калиева сол), Na (натриева сол) в съотношение (4:1). Комбинацията от пеницилинови соли с различна разтворимост дава възможност за бързо създаване на начално терапевтично ниво от (бензилпеницилин К, Na) и възможност за поддържането му продължително време (от прокаин пеницилин). Действа бактерицидно чрез потискане синтеза на бактериалната клетъчна стена.

Антибактериалният спектър на Комбицилин включва:

Грам-положителни аеробни и анаеробни микроорганизми - *Staphylococcus*, *Streptococcus* (gr. A, C, G, H, L и M), *Pneumococcus*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium tetani*, *Listeria monocytogenes*, *Corinebacterium diphtheriae*, *Actinomyces israeli*, *Actinomyces bovis*;

Грам-отрицателни микроорганизми - *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus*, *Bacteroides*, *Treponema pallidum* и *Actinobacillus mallei*;

Streptobacillus moniliformis, *Leptospira*; Инактивира се от бактериалните пеницилинази (бета-лактамази).

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

При интрамускулно прилагане на Комбицилин максимални серумни концентрации се поддържат от първия до четвъртия час, а терапевтични - в продължение на 12-24 часа от прокаин пеницилин. Прониква в различна степен в телесните тъкани и течности. Най-големи концентрации се откриват в бъбреците, а минимални - в черен дроб, гнойни ексудати, в очите, цереброспиралната течност и простатата.



Открива се в плевралната, перикардиалната, перитонеалната и сино-виалната течности. Премахва през плацентата и се екскретира в малки количества в кърмата. Свързва се с плазмените протеини около 50-60%. Метаболизира се в ограничена степен. Екскретира се с урината (около 60-90%) главно чрез тубуларна екскреция. Тубуларната екскреция се потиска от пробенецид, който понякога се дава за пролонгиране на кръвните нива на пеницилин.

5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

Комбицилин спада към слабо токсичните антибиотици (ЛД₅₀ > 4000mg/kg при интрамускулно прилагане) каквито са пеницилините, независимо от някои странични реакции на самия прокаин. Данните за остра токсичност на активната съставка бензилпеницилин са: ЛД₅₀ при венозно прилагане на мишки е 3000mg/kg, при мускулно прилагане на плъхове - над 4000mg/kg, i.p. - 4000mg/kg, s.c. - 7000mg/kg, p.o. - 15 000mg/kg. Токсични симптоми, наблюдавани при ЛД₅₀ на самостоятелно прилаган прокаин пеницилин са: депресия, последвана от учестено дишане, свръхчувствителност и конвулсии.

Основни странични ефекти са алергичните, характерни за всички пеницилини.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. ФИЗИКОХИМИЧНИ НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Комбицилин се инактивира бързо от киселини, основи и окислители.

6.2. СРОК НА ГОДНОСТ

Три години.

6.3. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

В сухи складови помещения, защитени от пряка слънчева светлина, при температура до 25°C.



6.4. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

6.4.1. ПЪРВИЧНА ОПАКОВКА

Препаратът се дозира в безцветни стъклени флакони трети хидролитичен клас от 9 ml по 0,916 g (0,911 g) - 1 000 000 UI 1,832 g (1,822 g) - 2 000 000 UI.

Флаконите отговарят на изискванията на БДС 10439-88, БДС 10 292-89 и БДС 10422/1-92. Затварят се с каучукови запушалки отговарящи на БДС 17301-92 и се обкатават с алуминиеви капачки отговарящи на ОН 1473903-82. Върху всеки флакон се залепва етикет с текстови означения съгласно Наредба 24/31.07.1995г. (ДВ бр. 70/95г.) в тъмно син и червен цвят и художествено оформление в цвят светло син метализе.

6.4.2. ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

10, 50 и 100 флакона заедно с указание за приложение на препарата се опаковат в клиширани картонени кутии по БДС 10624-72 с означения съгласно Наредба 24/31.07.1995г. (ДВ бр. 70/95г.) в тъмно син и червен цвят и художествено оформление в цвят светло син метализе.

6.4.3. ТРАНСПОРТНА ОПАКОВКА

90 броя вторични опаковки се поставят в каса от трипластен вълнообразен картон по БДС 14305-77, тип 02, подтип 01 от Приложение 1 на БДС 5382-88 с размери 420/250 mm и се уплътняват с уплътняващи елементи - възглавници тип 0965, Приложение 2 на БДС 5382-88. Касата се облепва с 4 броя хартиени лепилни ленти по БДС 11251-78, с ширина 80 mm и хартиена основа по 2 БДС 7319-75 с маса 70 g/m² и маса на лепилния слой от 40 до 45 g/m². Върху всяка каса се залепва хартиен етикет по БДС 11255-73 с размери 240/165 mm и означения по БДС 3836-80, т.3.3. и БДС 16019-84 черт. 2, 16, 20 и 21.



antibiotic co

Razgrad, BULGARIA, tel. (+359 84) 23 461, 24 651, fax (+359 84) 34 272, telex 68314, 68331

- 13 -

6.5. ПРЕПОРЪКИ ПРИ УПОТРЕБА

Препаратът се отпуска само с рецепта.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ

"Antibiotic" Co

бул. "Априлско въстание" 68

Разград, България