



CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DAVERCIN 250 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 250 mg cyklicznego 11,12-węglanu erytromycyny
(*Erythromycini cyclocarbonas*).

Substancje pomocnicze patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Okrągłe, dwustronnie wypukłe tabletki powlekane, barwy białej lub prawie białej;
przełom tabletki biały.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Davercin stosuje się w następujących zakażeniach wywołanych wrażliwymi
drobnoustrojami:

- Zakażenia górnych dróg oddechowych: zapalenie gardła, zapalenie zatok.
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych: ostre zapalenie oskrzeli lub zaostrzenie przewlekłego zapalenia oskrzeli, zapalenie płuc.
- Zakażenia skóry i tkanek miękkich: ropnie i czyraki, róża.
- Zakażenia przewodu pokarmowego wywołane przez *Campylobacter spp.*
- W stomatologii: zapalenia dziąseł, angina Vincenta.
- Inne zakażenia: płonica.

Uwaga! Przed rozpoczęciem leczenia cyklicznym węglanem erytromycyny należy przeprowadzić badanie lekowrażliwości wyizolowanego drobnoustroju, wywołującego zakażenie. Leczenie może być wdrożone przed uzyskaniem wyniku lekowrażliwości drobnoustroju. Po uzyskaniu antybiogramu może być konieczna odpowiednia zmiana leku.

Podejmując decyzję o leczeniu należy uwzględnić oficjalne zalecenia dotyczące stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawka zależy od ciężkości zakażenia, wrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie, stanu pacjenta, wieku i masy ciała.

Dorośli

Dawka początkowa wynosi zwykle 750 mg. Następnie podaje się 500 mg co 12 godzin. W ciężkich zakażeniach dawkę można zwiększyć do 2 g na dobę (1 g 2 razy na dobę, co 12 godzin).

Dzieci

Dawka początkowa wynosi zwykle 30 mg/kg mc. Następnie podaje się 15 mg/kg mc. co 12 godzin.

Preparat Davercin w tabletkach można podawać dzieciom, które są w stanie połknąć tabletkę (zwykle w wieku od 6 lat). Dla młodszych dzieci jest przeznaczony Davercin w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.

Czas leczenia

Czas leczenia zależy od ciężkości i rodzaju zakażenia.

Lek należy podawać jeszcze przez 2 do 3 dni po ustąpieniu objawów klinicznych.

Sposób podawania

Tabletki Davercin najlepiej przyjmować na czczo lub 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po jego spożyciu. Tabletki należy połykać w całości, popijając dużą ilością wody.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na cykliczny węglan erytromycyny lub inne antybiotyki makrolidowe, lub którykolwiek składnik preparatu.
- Ciężka niewydolność wątroby.
- Cyklicznego węglanu erytromycyny nie należy podawać pacjentom otrzymującym astemizol, terfenadynę, cyzapryd, pimozyd, pochodne ergotaminy lub dihydroergotaminy (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Przed podaniem pacjentowi cyklicznego węglanu erytromycyny należy przeprowadzić dokładny wywiad dotyczący występowania reakcji nadwrażliwości na erytromycynę, inne makrolidy lub inne alergeny.
- W związku z narastającą łatwo opornością stosowanie erytromycyny należy ograniczyć do sytuacji, w których jest to niezbędne. W zakażeniach dróg oddechowych oraz skóry i tkanek miękkich leczeniem z wyboru są antybiotyki beta-laktamowe. Erytromycyny należy stosować, gdy antybiotyki beta-laktamowe są nieskuteczne (np. zakażenia dróg oddechowych spowodowane przez patogeny atypowe) lub gdy ich stosowanie jest przeciwwskazane (np. u pacjentów z nadwrażliwością na antybiotyki beta-laktamowe).
- Preparat Davercin należy ostrożnie stosować u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub otrzymujących jednocześnie leki potencjalnie hepatotoksyczne. Często konieczne jest zmniejszenie dawki i w miarę możliwości monitorowanie stężenia leku w surowicy.
- Podczas długotrwałego leczenia cyklicznym węglanem erytromycyny wskazane jest wykonanie testów czynności wątroby.
- U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek należy zachować ostrożność i dostosować dawkę leku do klirensu kreatyniny.
- Antybiotyki o szerokim zakresie działania przeciwbakteryjnego (np. makrolidy, penicyliny półsyntetyczne, cefalosporyny) mogą niekiedy wywoływać rzekomobłoniaste zapalenie jelit. Zaburzenia składu prawidłowej flory bakteryjnej w jelitach umożliwiają namnożenie pałeczki *Clostridium difficile*, której toksyny wywołują objawy kliniczne rzekomobłoniastego zapalenia jelit. Dlatego pacjenci, u których biegunka wystąpiła podczas stosowania antybiotyku lub wkrótce po jego odstawieniu, nie powinni sami jej leczyć, lecz zwrócić się do lekarza. W przypadku stwierdzenia rzekomobłoniastego zapalenia jelit konieczne jest niezwłoczne przerwanie podawania cyklicznego węglanu erytromycyny i zastosowanie odpowiedniego leczenia. W lżejszych przypadkach wystarcza zwykle odstawienie leku, w cięższych podaje się doustnie metronidazol lub wankomycynę. Przeciwwskazane jest podawanie leków hamujących perystaltykę jelit lub innych działających zapierająco.
- Podczas stosowania cyklicznego węglanu erytromycyny, zwłaszcza przez dłuższy czas, może wystąpić nadmierny rozwój niewrażliwych na antybiotyki drobnoustrojów. W przypadku pojawienia się symptomów wskazujących na rozwój np. grzybicy należy odstawić antybiotyk i wdrożyć odpowiednie leczenie.

- Erytromycyna podawana pacjentom z miastenią może nasilić objawy choroby.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Cykliczny węglan erytromycyny podawany jednocześnie z lekami metabolizowanymi z udziałem cytochromu P-450 powoduje zwiększenie ich stężenia w surowicy; niekiedy może być konieczna modyfikacja dawki tych leków:

- z teofiliną - powoduje zwiększenie jej stężenia w surowicy, co prowadzi do nasilenia toksyczności. Podczas jednoczesnego podawania obu leków należy monitorować jej stężenie w surowicy i w razie konieczności odpowiednio zmniejszyć dawkę;
- z digoksyną - zwiększa jej stężenie w surowicy;
- z cyklosporyną - zwiększa jej stężenie i nasila nefrotoksyczność;
- z fenytoiną, alfentanylem lub benzodiazepinami może nasilać ich toksyczność;
- z lekami przeciwzakrzepowymi (np. warfaryną), zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, może znacznie wydłużyć czas protrombinowy i zwiększyć ryzyko krwawienia. Podczas jednoczesnego stosowania cyklicznego węglanu erytromycyny i warfaryny należy regularnie kontrolować czas protrombinowy;
- z ergotaminą lub dihydroergotaminą - może spowodować objawy ostrego zatrucia alkaloidami sporyszu w postaci skurczu naczyń obwodowych i zaburzeń czucia;
- z terfenadyną i astemizolem - zwiększa ich stężenie we krwi, co może się stać przyczyną groźnych zaburzeń rytmu serca.

Ponadto podawanie cyklicznego węglanu erytromycyny:

- z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi - zmniejsza ich skuteczność oraz zwiększa ryzyko hepatotoksyczności;
- z cyzaprydem - powoduje zwiększenie stężenia cyzaprydu w surowicy krwi, co może wpłynąć na zapis EKG w postaci wydłużenia odstępu QT i być zapowiedzią groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca;
- z inhibitorami reduktazy HMG-CoA (lowastatyna, symwastatyna) – powoduje zwiększenie stężenia inhibitorów reduktazy HMG-CoA w surowicy krwi.

4.6 Ciąża i laktacja

Badania przeprowadzone na ciężarnych samicach szczurów, otrzymujących doustnie od 7. do 20. dnia ciąży cykliczny węglan erytromycyny w dawce 50 mg/kg mc., nie wykazały teratogenne ani embriotoksycznego działania leku na pierwszą i drugą generację zwierząt. Również u myszy i królików doustnie podawany cykliczny węglan erytromycyny

Instytut Zoologii i Farmacji
Departament Farmacji i Toksykologii
50-952 Warszawa
ul. Wilcza 64

erytromycyny, w dawkach wielokrotnie wyższych od przeciętnie stosowanych u ludzi, nie miał wpływu na zapłodnienie, nie powodował uszkodzeń płodu oraz nie wpływał na przebieg ciąży u badanych zwierząt.

Jednak z uwagi na brak dobrze udokumentowanych badań przeprowadzonych u kobiet ciężarnych oraz fakt, że lek przenika przez łożysko i do mleka matki, cykliczny węglan erytromycyny można podawać kobietom w ciąży i karmiącym piersią jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Brak danych dotyczących wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

- **Zaburzenia żołądka i jelit:** bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka – najczęściej pojawiają się po podaniu dużych dawek leku. Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego obserwowano bardzo rzadko.
 - **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych w surowicy krwi. Cholestatyczne zapalenie wątroby, niewydolność wątroby obserwowano rzadko.
 - **Zaburzenia serca:** sporadycznie może wystąpić arytmia (częstoskurcz komorowy, zaburzenia typu *torsades de pointes*), kołatanie serca.
 - **Zaburzenia ucha i błędnika:** sporadycznie u niektórych pacjentów mogą wystąpić zaburzenia słuchu (szumy uszne, głuchota), zwłaszcza po podaniu dużych dawek leku i (lub) u pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek. Zaburzenia te zwykle mijają po odstawieniu leku.
 - **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** podczas przedłużonego lub powtórnego leczenia cyklicznym węglanem erytromycyny może dojść do nadkażenia niewrażliwymi na lek bakteriami lub grzybami.
 - **Reakcje uczuleniowe:** występują rzadko i najczęściej dotyczą pacjentów uczulonych na wiele różnych alergenów, którym podaje się duże dawki leku, zwłaszcza parenteralnie.
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** pokrzywka, wysypki skórne, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, martwica toksyczno-rozpływna naskórka.

Zaburzenia układu immunologicznego: anafilaksja.

W przypadku wystąpienia reakcji skórnych lub którejs z powyżej przedstawionych reakcji uczuleniowych należy natychmiast odstawić lek.

- **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** bardzo rzadko u niektórych pacjentów może pojawić się agranulocytoza.
- **Zaburzenia nerek i dróg moczowych:** śródmiąższowe zapalenie nerek obserwowano bardzo rzadko.
- **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** zawroty głowy, stany splątania, omamy, koszmary nocne, zapalenie trzustki obserwowano bardzo rzadko.

4.9 Przedawkowanie

Objawami przedawkowania cyklicznego węglanu erytromycyny są zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka) oraz zaburzenia słuchu. W przypadku przedawkowania należy przerwać leczenie antybiotykiem, monitorować podstawowe czynności życiowe (oddech, tętno, ciśnienie krwi) i w razie konieczności zastosować leczenie objawowe.

Cykliczny węglan erytromycyny nie jest usuwany z organizmu w procesie hemodializy lub dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwbakteryjny do stosowania ogólnego, antybiotyk makrolidowy

Kod ATC: J 01 FA 01

Cykliczny węglan erytromycyny jest antybiotykiem makrolidowym, pochodną erytromycyny A. Modyfikacja erytromycyny A polegająca m.in. na węglanowej cyklizacji układu dwóch grup hydroksylowych w pozycji 11 i 12 aglikonu powoduje, że cykliczny węglan erytromycyny, działa dwukrotnie silniej przeciwbakteryjnie niż substancja macierzysta, wykazuje większą trwałość w kwaśnym środowisku soku żołądkowego, charakteryzuje się lepszą wchłanianością z przewodu pokarmowego oraz mniejszą toksycznością. Ponadto w mniejszym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest wolniej wydalany z organizmu, a jego biologiczny okres półtrwania jest 3-krotnie dłuższy niż erytromycyny.

Cykliczny węglan erytromycyny wykazuje właściwości bakteriostatyczne.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-052 Warszawa
ul. Miłkowska 15

Mechanizm działania

Mechanizm działania przeciwbakteryjnego polega na blokowaniu biosyntezy białka przez odwracalne wiązanie z podjednostką 50 S rybosomu i zaburzeniu wydłużania łańcucha polipeptydowego. Cykliczny węglan erytromycyny blokuje aktywne centrum rybosomu poprzez wiązanie ze specyficznym białkiem L₄. Białko to współdziała z białkiem L₂₇ w wiązaniu peptydylo-t-RNA do rybosomu w miejscu „P”. Przyłączenie cząsteczki erytromycyny lub jej pochodnej w miejscu peptydylowym rybosomu uniemożliwia więc reakcję transpeptydacji i wydłużenie łańcucha polipeptydowego, co w konsekwencji prowadzi do zahamowania syntezy białka w komórce.

Aktywność przeciwbakteryjna cyklicznego węglanu erytromycyny zwiększa się wraz ze wzrostem pH, aż do wartości 8,5. W roztworach o pH poniżej 5 aktywność leku gwałtownie się zmniejsza.

Oporność

Najczęstszy rodzajem oporności na erytromycynę i inne makrolidy jest indukowana przez erytromycynę oporność „dysocjacyjna”, która występuje u paciorkowców i gronkowców. Małe stężenia erytromycyny indukują oporność na wszystkie makrolidy i linkozamidy. Ten typ oporności jest wynikiem indukowanej aktywności enzymatycznej powodującej metylację rybosomalnego RNA z jednoczesnym osłabieniem łączenia się makrolidów z rybosomami.

Drobnoustroje wrażliwe

bakterie Gram-dodatnie

Corynebacterium diphtheriae, *Corynebacterium minutissimum*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

bakterie Gram-ujemne

Bordetella pertussis, *Legionella pneumophila*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*, *Campylobacter spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia spp.*, *Clostridium spp.*.

Cykliczny węglan erytromycyny działa również na *Helicobacter pylori*.

Ze względu na zmienną wrażliwość *Haemophilus influenzae* antybiotyku nie należy stosować w leczeniu zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez te bakterie.

Cykliczny węglan erytromycyny jest nieskuteczny w zwalczaniu zakażeń wywołanych przez grzyby, wirusy, drożdżaki.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Cykliczny węglan erytromycyny jest bardziej oporny na działanie soku żołądkowego niż zasada erytromycyny. Obecność pokarmu w żołądku opóźnia jego wchłanianie.

Maksymalne stężenie we krwi po doustnym, jednorazowym podaniu 500 mg mieści się w przedziale od 0,58 do 1,93 $\mu\text{g/ml}$ i występuje po około 3 godzinach. Cykliczny węglan erytromycyny charakteryzuje wolniejsze tempo eliminacji, co umożliwia rzadsze dawkowanie leku.

Okres półtrwania wynosi 9,5 godziny. Z białkami krwi wiąże się w około 78%.

Cykliczny węglan erytromycyny dobrze penetruje do większości tkanek i narządów. W uchu środkowym i migdałkach podniebiennych osiąga stężenie zbliżone do stężeń osiąganych w surowicy krwi. Stężenie terapeutyczne leku obserwuje się również w płynach jamy opłucnowej i otrzewnowej. W tkance płucnej i wydzielinie oskrzelowej osiąga 4-krotnie wyższe stężenia niż erytromycyna.

Cykliczny węglan erytromycyny przenika przez łożysko i do mleka matki. Wykazuje również zdolność przenikania do wnętrza komórek.

Nie przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego ani płynu stawowego.

Cykliczny węglan erytromycyny wydalany jest w postaci niezmienionej głównie z żółcią i kałem i tylko w około 2,5% z moczem. Lek nie jest dializowany podczas dializy otrzewnowej i hemodializy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostrą cyklicznego węglanu erytromycyny scharakteryzowano przez określenie dawki LD_{50} , która po doustnym podaniu wynosiła 5,8 g/kg mc. dla szczurów i 4,05 g/kg mc. dla myszy.

Toksyczność przewlekłą badano na szczurach, którym podawano doustnie, przez 90 dni 0,05%, 0,025% lub 0,0125% dawki LD_{50} . Badania makro- i mikroskopowe wątroby, nerek, płuc, śledziony i jelit zwierząt nie wykazały żadnych zmian patologicznych. Jedynie w przypadku wątroby obserwowano niewielkie jej powiększenie, które cofało się po 4 tygodniach od zakończenia podawania leku.

Wzrostu hepatotoksyczności nie stwierdzono również u szczurów, którym podawano cykliczny węglan erytromycyny w dawkach odpowiadających 17,33% i 66% dawki LD_{50} na 1, 2 i 4 godziny przed badaniem. Obserwowano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, proporcjonalne do zwiększonego wytwarzania żółci.

Badania hematologiczne przeprowadzone u szczurów otrzymujących przez 3 tygodnie cykliczny węglan erytromycyny w dawce 100, 200 lub 400 mg/kg mc. również nie wykazały żadnych zmian patologicznych u badanych zwierząt.

Wyniki testów na mutagenność z cyklicznym węglanem erytromycyny były negatywne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Karboksymetyloskrobia sodowa typ A
Talk
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna typ 101

Skład otoczki:

Ftalan acetylocelulozy
Glikol polietylenowy 6000
Tytanu dwutlenek
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od wilgoci.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

16 tabletek powlekanych w blistrze typu AL/PVC. Jeden blister pakowany jest wraz z ulotką w tekturowe pudełko.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak specjalnych zaleceń oprócz opisanych w punkcie 4.2. Dawkowanie i sposób podawania.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfar” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

890/S
1655
R/0874

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

13.11.1978
10.05.1988
29.03.1999 / 29.04.2004 / 29.04.2005

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2008-12-10

Up19'11'07 / 30'09'08/17'11'08ost