

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Davercin, 250 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Białe lub prawie białe tabletki powlekane, okrągłe, obustronnie wypukłe.

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.

Podjęwając 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.

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 należy połykać w całości, popijając dużą ilością wody, najlepiej na czczo, przynajmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cykliczny węglan erytromycyny, inne antybiotyki makrolidowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka niewydolność wątroby.

Stosowanie erytromycyny jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących lowastatynę, symwastatynę, astemizol, terfenadynę, cisapryd, pimozyd, domperidon, pochodne ergotaminy lub dihydroergotaminy (patrz punkt 4.5).

Przeciwwskazane jest jednoczesne podawanie erytromycyny i lomitapidu (patrz punkt 4.5).

Erytromycyny nie należy podawać pacjentom, u których w wywiadzie występowało wydłużenie odstępu QT (wrodzone lub udokumentowane nabyte wydłużenie odstępu QT) albo częstoskurcz komorowy, w tym zaburzenia rytmu typu *torsades de pointes* (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Erytromycyny nie należy podawać pacjentom z zaburzeniami gospodarki elektrolitowej (hipokaliemia, hipomagnezemia, z powodu ryzyka wystąpienia wydłużenia odstępu QT).

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 alergenów.

Podobnie jak w przypadku innych makrolidów, notowano występowanie rzadkich ciężkich reakcji alergicznych, w tym ostrej uogólnionej osutki krostkowej (AGEP, ang. acute generalized exanthematous *pustulosis*). Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, należy odstawić lek i wdrożyć odpowiednie leczenie. Lekarz powinien mieć świadomość, że po przerwaniu leczenia objawowego może dojść do nawrotu objawów alergicznych.

W związku z łatwo narastającą 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).

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 długookresowego 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.

Jeśli podczas lub po zakończeniu leczenia wystąpi ciężka, uporczywa biegunka, należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy [w większości przypadków wywołanego przez *Clostridioides difficile* (CDAD, ang. *Clostridioides difficile-associated diarrhoea*)]. W takim przypadku należy przerwać podawanie cyklicznego węglanu erytromycyny i rozpocząć odpowiednie leczenie. Stosowanie środków hamujących perystaltykę jest przeciwwskazane.

Długookresowe podawanie antybiotyków może być przyczyną nadmiernego rozwoju niewrażliwych bakterii lub grzybów. W przypadku pojawienia się nowych zakażeń grzybiczych lub bakteryjnych

podczas leczenia cyklicznym węglanem erytromycyny, antybiotyk należy natychmiast odstawić i wdrożyć odpowiednie leczenie.

Cykliczny węglan erytromycyny podawany pacjentom z miastenią może nasilić objawy choroby.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

U pacjentów poddawanych leczeniu antybiotykami makrolidowymi, w tym erytromycyną, obserwowano występowanie wydłużenia odstępu QT, co przekładało się na wpływ na repolaryzację serca, wywołując ryzyko rozwoju częstoskurczu serca oraz zaburzeń rytmu typu *torsades de pointes* (patrz punkty 4.3, 4.5 i 4.8). Odnotowywano również przypadki zgonów.

Erytromycynę należy stosować z zachowaniem ostrożności w następujących przypadkach:

- U pacjentów z chorobą wieńcową, ciężką niewydolnością serca, zaburzeniami przewodzenia lub istotną klinicznie bradykardią.
- U pacjentów przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze związane z wydłużeniem odstępu QT (patrz punkty 4.3 i 4.5).

Pacjenci w starszym wieku mogą być bardziej podatni na działania niepożądane leku związane z wpływem na odstęp QT (patrz punkt 4.8).

Badania epidemiologiczne oceniające zagrożenie wystąpienia niepożądanych skutków sercowo-naczyniowych w przypadku stosowania makrolidów dały różniące się od siebie wyniki. W niektórych badaniach obserwacyjnych zidentyfikowano rzadkie krótkotrwałe ryzyko wystąpienia częstoskurczu, zawału mięśnia sercowego i śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych związanej ze stosowaniem makrolidów, w tym erytromycyny. W przypadku przepisywania erytromycyny należy zachować równowagę pomiędzy rozważaniem tych obserwacji a korzyściami wynikającymi z leczenia.

Zwężenie odźwiernika u dzieci

Po zastosowaniu terapii erytromycyną zgłaszano przypadki występowania przerostowego zwężenia odźwiernika (IHPS, ang. infantile hypertrophic pyloric stenosis) u niemowląt. W badaniach epidemiologicznych obejmujących dane z metaanaliz odnotowano 2–3-krotny wzrost ryzyka wystąpienia IHPS po ekspozycji na działanie erytromycyny w okresie niemowlęctwa. Ryzyko to jest największe po ekspozycji na erytromycynę w trakcie pierwszych 14 dni życia. Dostępne dane wskazują, że wynosi ono 2,6% (95% CI: 1,5–4,2%) po ekspozycji na erytromycynę w trakcie tego okresu. Natomiast w populacji ogólnej ryzyko wystąpienia IHPS wynosi 0,1–0,2%. Z uwagi na to, że erytromycyna u niemowląt może być stosowana w leczeniu schorzeń cechujących się znaczną umieralnością lub zachorowalnością (takich jak krztusiec lub chlamydia), należy rozważyć czy korzyści ze stosowania terapii erytromycyną przewyższają potencjalne ryzyko rozwoju IHPS. Należy poinformować rodziców o tym, że w razie wystąpienia u dziecka wymiotów lub drażliwości podczas karmienia, powinni się skontaktować z lekarzem.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi 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.

Cykliczny węglan erytromycyny podawany:

- z teofiliną - powoduje zwiększenie jej stężenia w surowicy, co prowadzi do nasilenia toksyczności. Podczas jednoczesnego podawania obu leków należy monitorować stężenie teofiliny 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, alfantanylem lub benzodiazepinami może nasilać ich toksyczność;

- z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi - zgłaszano przypadki nasilonego działania przeciwzakrzepowego w przypadku jednoczesnego stosowania erytromycyny wraz z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (np. warfaryna, acenokumarol, rywaroksaban).
leki zmniejszające krzepliwość krwi zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku, mogą 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;
- hydroksychlorochina i chlorochina - erytromycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów przyjmujących leki, o których wiadomo, że wydłużają odstęp QT, ze względu na możliwość wywoływania zaburzeń rytmu serca i poważnych sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych;
- 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 cisaprydem - powoduje zwiększenie stężenia cisaprydu w surowicy krwi, co może wpłynąć na zapis EKG w postaci wydłużenia odstępu QT i być zapowiedzią groźnych komorowych zaburzeń rytmu serca;
- inhibitory reduktazy HMG-CoA - stosowanie erytromycyny jest przeciwwskazane u pacjentów przyjmujących inhibitory reduktazy HMG-CoA, lowastatynę i symwastatynę (patrz punkt 4.3).
Zgłaszano, że erytromycyna zwiększa stężenie inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Zgłaszano rzadkie przypadki rhabdmiolizy u pacjentów przyjmujących te leki jednocześnie.
- jednoczesne podawanie erytromycyny i lomitapidu jest przeciwwskazane ze względu na możliwość znaczącego zwiększenia aktywności aminotransferaz (patrz punkt 4.3).
- kortykosteroidy - należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania erytromycyny z kortykosteroidami, podawanymi ogólnoustrojowo i wziewnie, metabolizowanymi głównie przez CYP3A, ze względu na możliwość zwiększenia ogólnego wpływu kortykosteroidów na organizm. Podczas jednoczesnego stosowania należy ściśle obserwować, czy u pacjenta nie występują działania niepożądane charakterystyczne dla kortykosteroidów działających ogólnoustrojowo.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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 teratogennego ani embriotoksycznego działania leku na pierwszą i drugą generację zwierząt. Również u myszy i królików doustnie podawany cykliczny węglan 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.

Dostępne badania epidemiologiczne dotyczące ryzyka ciężkich wad wrodzonych po zastosowaniu makrolidów, w tym erytromycyny, podczas ciąży, dostarczają sprzecznych wyników. W niektórych badaniach obserwacyjnych notowano przypadki wad sercowo-naczyniowych po leczeniu produktami leczniczymi zawierającymi erytromycynę we wczesnym okresie ciąży.

Erytromycyna przenika przez barierę łożyska, ale stężenia, jakie osiąga w osoczu płodu, są zwykle małe.

Zgłaszano przypadki, w których narażenie matki na antybiotyki makrolidowe w okresie 10 tygodni od porodu może się wiązać z większym ryzykiem występowania przerostowego zwężenia odźwiernika u niemowląt (IHPS, ang. infantile hypertrophic pyloric stenosis).

Erytromycynę można podawać kobietom w ciąży jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

Erytromycynę można podawać kobietom karmiącym piersią jedynie w przypadku zdecydowanej konieczności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Częstość działań niepożądanych po zastosowaniu produktu leczniczego określono następująco: *bardzo często* ($\geq 1/10$), *często* ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), *niezbyt często* ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), *rzadko* ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), *bardzo rzadko* ($< 1/10\ 000$), *częstość nieznana* (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

częstość nieznana: zakażenia niewrażliwymi na lek bakteriami lub grzybami

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

bardzo rzadko: agranulocytoza

Reakcje uczuleniowe

Zaburzenia układu immunologicznego

rzadko: anafilaksja

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

rzadko: pokrzywka, wysypki skórne, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, martwica toksyczno-rozplywna naskórka

częstość nieznana: ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP)

Reakcje uczuleniowe najczęściej dotyczą pacjentów uczulonych na wiele różnych alergenów, którym podaje się duże dawki leku, zwłaszcza parenteralnie.

Zaburzenia ucha i błędnika

częstość nieznana: zaburzenia słuchu (szumy uszne, głuchota), zwłaszcza po dużych dawkach i (lub) u pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek. Zaburzenia te zwykle mijają po odstawieniu leku.

Zaburzenia serca

częstość nieznana: sporadycznie może wystąpić arytmia (częstoskurcz komorowy, zaburzenia typu *torsades de pointes*), kołatanie serca. Zatrzymanie krążenia, migotanie komór.

Zaburzenia żołądka i jelit

bardzo rzadko: zapalenie trzustki, rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego

częstość nieznana: bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka – najczęściej pojawiają się po podaniu dużych dawek leku.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

rzadko: przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych w surowicy krwi, cholestatyczne zapalenie wątroby, niewydolność wątroby

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

bardzo rzadko: śródmiąższowe zapalenie nerek

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

bardzo rzadko: zawroty głowy, stany splątania, omamy, koszmary nocne.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 01FA01

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.

Mechanizm działania

Mechanizm działania przeciwbakteryjnego polega na blokowaniu biosyntezy białka przez odwracalne wiązanie z podjednostką 50 S rybosomu i zaburzaniu 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 µg/ml i występuje po około 3 godzinach. Cykliczny węglan erytromycyny charakteryzuje wolniejsze tempo eliminacji, co umożliwia rzadsze podawanie 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 ludzkiego. 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. Nie ulega dializie podczas dializy otrzewnowej i hemodializy.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostrą cyklicznego węglanu erytromycyny scharakteryzowano przez określenie dawki LD₅₀, 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 LD₅₀. 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 LD₅₀ 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

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Talk
Magnezu stearynian
Celuloza mikrokrystaliczna

Skład otoczki

Celulozy octanofalan
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.
16 szt.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych zaleceń.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/0874

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.11.1978 r.

Data wydania ostatniego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.06.2014 r.

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