

MONOGRAPHIE DU PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **ERYTHROCIN® I.V.**

(lactobionate d'érythromycine pour injection)

Poudre pour solution

500 mg et 1 g d'érythromycine/flacon

Pour usage intraveineux (iv) seulement

Antibiotique

Code ATC : J01FA

Amdipharm Limited,
Temple Chamber, 3 Burlington Road,
Dublin, Dublin 4, Irlande

DATE D'APPROBATION INITIALE :
11 février 2010

DATE DE RÉVISION :
17 décembre 2020

Distribué par : Methapharm Inc.
Brantford, Ontario, N3S 7X6

Numéro de contrôle : 241362

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire(7)	AOÛT 2018
EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables (8.1)	AOÛT 2018
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT, Effets secondaires graves et mesure à prendre	AOÛT 2018
CONTRE-INDICATIONS (2)	JUIN 2020
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES (3)	JUIN 2020
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal (7)	JUIN 2020
EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables (8.1)	JUIN 2020
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicaments-médicaments (9.3)	JUIN 2020
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT, Mises en garde et précautions importantes	JUIN 2020
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT, N'utilisez pas ERYTHROCIN® I.V. si	JUIN 2020
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT, Effets secondaires graves et mesure à prendre	JUIN 2020

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1. INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées :	4
2. CONTRE-INDICATIONS	4
3. ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	6
4.3 Administration	6
4.4 Reconstitution	6
4.5 Dose oubliée.....	7
5. SURDOSAGE	7
6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7. 1 Populations particulières	9
7.1.1 Femmes enceintes :.....	9
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants	10
7.1.4 Personnes âgées.....	10
8. EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.1 Aperçu des effets indésirables	10
9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
9.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves »	11
9.2 Aperçu.....	11
9.3 Interactions médicaments-médicaments.....	12
9.4 Interactions médicament-aliments	18
9.5 Interactions médicament-plantes médicinales	18
9.6 Interactions médicament-épreuves de laboratoire	18
10. MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
10. 1 Mode d'action	18
10. 2 Pharmacodynamique	19
10. 3 Pharmacocinétique	19
11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	19
12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	19
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	20
13. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	20
15. MICROBIOLOGIE	20
16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	20
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	22

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

ERYTHROCIN® I.V. (érythromycine lactobionate pour injection) doit être utilisée dans le traitement des patients lorsque l'administration par voie orale est impossible ou lorsqu'il est souhaitable d'obtenir des taux sériques d'érythromycine plus élevés que ceux obtenus avec des préparations administrées par voie orale. L'érythromycine par voie intraveineuse doit être remplacée par une formulation orale d'érythromycine dès que possible.

ERYTHROCIN® I.V. (érythromycine lactobionate pour injection) est indiquée pour :

- le traitement des infections dues aux souches sensibles des microorganismes désignés dans les maladies suivantes :
 - **Infections** des voies respiratoires inférieures de sévérité légère à modérée causées par *S. pyogenes* (streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A), *S. pneumoniae* et *M. pneumoniae*.
 - **Infections de la peau et des tissus mous** d'intensité légère à modérée causées par *S. pyogenes* et *S. aureus*.
- N.B.** Une résistance des staphylocoques peut survenir pendant le traitement.
- **Légionellose** causée par *L. pneumophila*. Bien qu'aucune étude contrôlée d'efficacité clinique n'ait été réalisée, des données cliniques *in vitro* et limitées suggèrent que l'érythromycine peut se révéler efficace dans le traitement de la maladie du légionnaire. Des preuves cliniques suggèrent que l'érythromycine est l'antibiotique de choix pour traiter la maladie du légionnaire.
 - L'érythromycine ne doit pas être utilisée dans le traitement de la syphilis pendant la grossesse car on ne peut compter sur sa capacité de guérir un fœtus (voir **PRÉCAUTIONS, Grossesse**).

Des spécimens pour culture bactériologique doivent être prélevés avant le traitement afin d'isoler et d'identifier les organismes responsables, ainsi que pour déterminer leur sensibilité à l'érythromycine. Le traitement peut être instauré avant l'obtention des résultats des tests de sensibilité; néanmoins, le traitement doit être réévalué dès l'obtention des résultats ou si la réponse clinique est insuffisante.

Pour réduire le développement de bactéries résistantes et préserver l'efficacité d'ÉRYTHROCIN® I.V. (érythromycine lactobionate pour injection) et d'autres antibactériens, l'ÉRYTHROCIN® I.V. (érythromycine lactobionate pour injection) ne doit être utilisée que pour traiter des infections à bactéries dont la sensibilité est prouvée ou fortement suspectée. Une fois les cultures et les informations de sensibilité disponibles, elles doivent être prises en compte lors du choix ou de la modification du traitement antibactérien. En l'absence de telles données, les schémas épidémiologiques et de sensibilité locaux peuvent contribuer à la sélection empirique d'un traitement.

1.1 Enfants

Enfants <Nouveau-nés> : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'ÉRYTHROCIN® I.V. chez les nouveau-nés n'ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada n'a pas approuvé son utilisation chez les nouveau-nés. (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**)

Enfants <1 mois à 18 ans > : D'après les données soumises et examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'ÉRYTHROCIN® I.V. chez les patients pédiatriques ont pas été établies; par conséquent, Santé Canada a approuvé son utilisation chez les patients pédiatriques. (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**)

1.2 Personnes âgées :

(65 ans et plus) Il n'existe pas d'informations spécifiques qui permettraient de comparer l'utilisation de l'érythromycine chez les personnes âgées à celle chez d'autres tranches d'âge. Néanmoins, une attention particulière est recommandée dans cette tranche d'âge en raison des changements qui y sont associés tels que la diminution de la fonction rénale et l'altération des paramètres hématologiques.

2. CONTRE-INDICATIONS

Le lactobionate d'érythromycine pour injection est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'érythromycine, à la clarithromycine, à d'autres agents

antibactériens macrolides ou à tout ingrédient de la formulation, y compris tout ingrédient non médicinal ou composant du récipient. Pour une liste complète, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE** de la monographie du produit.

- L'érythromycine est également contre-indiquée en traitement concomitant avec l'astémizole*, la terfénadine*, le cisapride*, le pimozide* et l'ergotamine ou la dihydroergotamine (voir **Interactions médicamenteuses**).
- L'érythromycine ne doit pas être administrée aux patients ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT (allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis documenté) ou d'arythmie cardiaque ventriculaire, y compris des torsades de pointes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**)
- L'érythromycine ne doit pas être administrée aux patients présentant des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie due au risque d'allongement de l'intervalle QT)
- L'érythromycine ne doit pas être utilisée en association avec des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) qui sont largement métabolisés par le CYP3A4 (lovastatine ou simvastatine), en raison du risque accru de myopathie, y compris rhabdomyolyse (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **EFFETS INDÉSIRABLES**)
L'ERYTHROCIN® I.V. (érythromycine lactobionate pour injection) doit être administrée exclusivement par perfusion intraveineuse continue ou intermittente. L'administration d'une dose bolus/massive rapide par voie I.V. n'est pas acceptable.

3. ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

<p style="text-align: center;">Mises en garde et précautions importantes</p> <p>Événements cardiovasculaires</p> <p>Des cas d'allongement de l'intervalle QT reflétant des effets sur la repolarisation cardiaque et conférant un risque de développement d'arythmies cardiaques et de torsades de pointes ont été observés chez des patients traités par des macrolides, dont l'érythromycine (voir CONTRE-INDICATIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et EFFETS INDÉSIRABLES).</p> <p>. Des cas de décès ont été signalés.</p> <p><u>L'érythromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients suivants :</u> Patients atteints de coronaropathie, d'insuffisance cardiaque sévère, de troubles de la conduction ou de bradycardie cliniquement pertinente. Patients prenant simultanément d'autres médicaments associés à un allongement de l'intervalle QT (voir CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).</p> <p>Les patients âgés peuvent être plus sensibles aux effets associés aux médicaments sur l'intervalle QT (voir EFFETS INDÉSIRABLES).</p> <p>Des études épidémiologiques sur le risque d'effets indésirables cardiovasculaires liés aux macrolides ont montré des résultats variables. Certaines études observationnelles ont identifié un risque rare à court terme d'arythmie, d'infarctus du myocarde et de mortalité cardiovasculaire associée aux macrolides, y compris l'érythromycine. La prise en compte de ces résultats doit être équilibrée avec les bienfaits du traitement lors de la prescription d'érythromycine.</p>

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

ERYTHROCIN® I.V. (érythromycine lactobionate pour injection) doit être utilisée dans le traitement des patients lorsque l'administration par voie orale est impossible ou lorsqu'il est souhaitable d'obtenir des taux sériques d'érythromycine plus élevés que ceux obtenus avec des préparations administrées par voie orale. L'érythromycine par voie intraveineuse doit être remplacée par une formulation orale d'érythromycine dès que possible.

*L'astémizole, la terfénadine, le cisapride et le pimozide ne sont plus commercialisés au Canada.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Les doses sont exprimées en termes de base.

Adultes : La dose intraveineuse recommandée est de 15 à 20 mg/kg/jour. Dans les infections sévères, des doses allant jusqu'à 4 g d'érythromycine par jour peuvent être administrées en doses divisées.

Traitement de la légionellose : Aucune dose optimale n'a été établie; toutefois, les doses les plus élevées (par ex. 4 g par jour) doivent être envisagées pour les infections à Legionella confirmées ou présumées. Les doses utilisées dans les données cliniques rapportées étaient de 1 à 4 grammes par jour en doses divisées.

Enfants (1 mois à 18 ans): L'âge, le poids et la sévérité de l'infection sont des facteurs importants pour fixer la dose adéquate. La dose intraveineuse recommandée est de 15 à 20 mg/kg/jour.

Santé Canada n'a pas approuvé l'utilisation chez les nouveau-nés. <Voir **INDICATIONS**>.

4.3 Administration

ERYTHROCIN® I.V. (érythromycine lactobionate pour injection) doit être administrée par perfusion intraveineuse continue ou intermittente uniquement. En raison des propriétés irritatives d'ERYTHROCIN® I.V. (érythromycine lactobionate pour injection), les doses massives par voie intraveineuse ne sont pas un mode d'administration acceptable.

La perfusion continue de lactobionate d'érythromycine est privilégiée en raison du débit de perfusion lent et de la plus faible concentration d'érythromycine; toutefois, la perfusion intermittente à intervalles n'excédant pas 6 heures est également possible.

Perfusion intraveineuse continue : Pour la perfusion continue lente, les solutions de lactobionate d'érythromycine doivent être diluées à une concentration finale de 1 g par litre (1 mg/ml).

Perfusion intraveineuse intermittente : Un quart de la dose quotidienne totale de lactobionate d'érythromycine doit être administrée par perfusion intraveineuse sur 20 à 60 minutes à des intervalles n'excédant pas 6 heures. Les solutions de lactobionate d'érythromycine doivent être diluées à une concentration finale de 1 à 5 mg/ml. Au moins 100 ml de diluant IV doivent être utilisés. La perfusion doit être suffisamment lente pour minimiser la douleur dans la veine.

4.4 Reconstitution

Reconstitution du flacon

Reconstituer avec de l'eau stérilisée pour injection USP seulement comme indiqué dans le Tableau 1. L'utilisation d'autres diluants peut entraîner une précipitation pendant la reconstitution. Ne pas utiliser de diluants contenant des agents de conservation ou des sels inorganiques.

Tableau 1 : Reconstitution

Taille du flacon	Volume de diluant à être ajouté au flacon	Concentration nominale par ml
500 mg	10 ml	50 mg/ml
1 g	20 ml	50 mg/ml

Recommandations au sujet de la stabilité et de l'entreposage de la solution de base :

La solution-mère reconstituée est stable sous réfrigération pendant 96 heures, ou pendant 24 heures entre 15 °C et 25 °C. La solution-mère doit être diluée avant utilisation (voir Dilution du flacon).

Dilution :

Pour une perfusion intraveineuse continue, diluer la solution de base reconstituée dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables USP, de solution de Lactate Ringer pour préparations injectables USP ou de NORMOSOL-R* pour obtenir une concentration d'environ 1 mg/ml.

Pour une perfusion intraveineuse intermittente, diluer la solution de base reconstituée dans du chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables USP, de solution de Lactate Ringer pour préparations injectables USP ou de NORMOSOL-R* pour obtenir une concentration finale de 1 à 5 mg/ml.

Les solutions suivantes peuvent également être utilisées pour la perfusion intraveineuse continue ou intermittente, à condition qu'elles soient tamponnées avec l'ajout de 1 ml de bicarbonate de sodium à 4 % pour 100 ml de solution.

- Dextrose à 5 % pour préparations injectables USP
- Dextrose à 5 % et soluté de lactate de Ringer

- Dextrose à 5 % et chlorure de sodium à 0,9 % pour préparations injectables USP

Du bicarbonate de sodium doit être ajouté à ces trois solutions de façon à ce que leur pH soit dans l'intervalle optimal pour préserver la stabilité du lactobionate d'érythromycine. Les solutions acides d'érythromycine sont instables et perdent rapidement leur puissance. Un pH d'au moins 5,5 est souhaitable pour la solution diluée finale de lactobionate d'érythromycine.

Aucun médicament ou agent chimique ne doit être ajouté à un adjuvant ERYTHROCIN® I.V. (érythromycine lactobionate pour injection) à moins que son effet sur la stabilité chimique et physique de la solution n'ait été préalablement déterminé.

Le pH des solutions intraveineuses dans des récipients en plastique a tendance à être inférieur par rapport aux mêmes solutions conservées dans des récipients en verre. L'utilisation concomitante d'additifs entraînant un mélange de lactobionate d'érythromycine avec un pH inférieur à 5,5 doit être évitée.

Stabilité de la solution diluée :

La solution diluée finale de lactobionate d'érythromycine n'est pas appropriée pour l'entreposage et devrait être complètement administrée dans les 8 heures afin d'assurer la puissance appropriée.

4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, elle doit être prise dès qu'on le sait, à moins qu'il soit presque temps pour la dose suivante. La dose ne doit pas être doublée pour compenser une dose oubliée.

5. SURDOSAGE

Les symptômes et le traitement du surdosage

Symptômes

Une perte auditive, des nausées sévères, des vomissements et de la diarrhée peuvent survenir.

Un cas de pancréatite induite par l'érythromycine a récemment été rapporté suite à une surdose d'érythromycine.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique. L'administration de l'érythromycine doit être interrompue et un lavage gastrique doit être envisagé, le cas échéant; sinon, le traitement sera symptomatique. L'érythromycine n'est pas éliminée par dialyse péritonéale ou hémodialyse.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6. FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage.

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/ composition	Ingrédients non-médicinaux
Intraveineuse	Poudre pour solution, 500 mg et 1 g	Acide lactobionique (source de poudre de lactobionate) Charbon actif Azote Eau pour injection

Chaque flacon contient 500 mg ou 1 g d'érythromycine base sous forme de lactobionate d'érythromycine pour solution injectable en poudre lyophilisée stérile. Les flacons d'ERYTHROCIN® I.V. (lactobionate d'érythromycine pour injection) contiennent un sel soluble d'érythromycine sans agent de conservation approprié pour l'administration intraveineuse.

ERYTHROCIN® I.V. (érythromycine lactobionate pour injection) sont disponibles en paquets de 10 flacons.

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter l'encadré Mises en garde et précautions importantes au début de la partie I : Informations pour les professionnels de la santé.

Sensibilité/résistance

Développement de bactéries résistantes aux médicaments

La prescription D'ERYTHROCIN® I.V. (érythromycine lactobionate pour injection) en l'absence d'une infection à bactéries dont la sensibilité est prouvée ou fortement suspectée n'offrira probablement aucun bénéfice pour le patient et risquerait d'entraîner le développement de bactéries résistantes.

Généralités

Des cas de toxicité à la colchicine ont été rapportés après commercialisation avec l'utilisation concomitante d'érythromycine et de colchicine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Carcinogénicité, mutagénicité et altération de la fertilité

Des études à long terme (deux ans) menées avec le stéarate d'érythromycine par voie orale sur des rats à raison de doses allant jusqu'à 400 mg/kg/jour et des souris à raison de doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour n'ont pas fourni de preuves de carcinogénicité. Les études de mutagénicité n'ont pas montré de potentiel génotoxique, et aucun effet évident n'a été observé sur la fertilité masculine ou féminine chez les rats traités par érythromycine par gavage oral à 700 mg/kg/jour.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Troubles gastro-intestinaux

Maladie associée à Clostridium difficile

Des cas de maladie associée au Clostridium difficile (MACD) ont été signalés avec l'utilisation de nombreux agents antibactériens, y compris ERYTHROCIN® I.V. (érythromycine lactobionate pour injection) MACD peut varier en gravité, de la diarrhée légère à la colite mortelle. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon après l'administration de tout agent antibactérien. Des cas de MACD ont été signalés plus de 2 mois après l'administration d'agents antibactériens.

Le traitement avec des agents antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et permettre la prolifération de Clostridium difficile. Le C. difficile produit des toxines A et B qui contribuent au développement de la MACD. La MACD peut entraîner une morbidité et une mortalité significatives. La MACD peut être résistante au traitement antibactérien.

Si un diagnostic de MACD est suspecté ou confirmé, des mesures thérapeutiques adaptées doivent être adoptées. Les cas bénins de MACD répondent habituellement à l'arrêt des antibactériens qui ne sont pas dirigés contre le Clostridium difficile. Dans les cas modérés à sévères, il faut envisager une prise en charge avec liquides et électrolytes, une supplémentation en protéines et un traitement antibactérien cliniquement efficace contre le Clostridium difficile. L'évaluation chirurgicale doit être pratiquée selon l'indication clinique puisqu'une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certaines formes sévères. (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

La colite pseudomembraneuse a été rapportée avec presque tous les agents antibactériens, y compris les macrolides, et sa sévérité peut aller de légère à très grave (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Des cas de sténose hypertrophique du pylore du nourrisson (SHPN) ont été rapportés chez des nourrissons suite au traitement par érythromycine. Des études épidémiologiques comprenant des données de méta-analyses suggèrent une augmentation de 2 à 3 fois du risque de SHPN après une exposition à l'érythromycine pendant la petite enfance. Ce risque est le plus élevé

après une exposition à l'érythromycine au cours des 14 premiers jours de vie. Les données disponibles suggèrent un risque de 2,6 % (IC à 95 % : 1,5-4,2 %) après exposition à l'érythromycine pendant cette période. Le risque de SHPN dans la population générale est de 0,1 à 0,2 %. Étant donné que l'érythromycine peut être utilisée dans le traitement des maladies associées à une mortalité ou à une morbidité importantes (comme la coqueluche ou la chlamydia), le bénéfice du traitement par l'érythromycine doit être évalué par rapport au risque potentiel de développer la SHPN. Les parents devraient être informés qu'il est nécessaire de contacter leur médecin si des vomissements ou une irritabilité avec l'alimentation se produisent.

Hépatique / biliaire / pancréatique

Des cas peu fréquents de dysfonction hépatique, notamment une augmentation des enzymes hépatiques et/ou une hépatite cholestatique, avec ou sans ictère, ont été rapportés avec l'érythromycine. En présence d'informations évoquant une dysfonction hépatique significative, le traitement par érythromycine doit être interrompu.

L'érythromycine étant essentiellement excrétée par le foie, il convient d'être prudent en cas d'administration d'érythromycine à des patients dont la fonction hépatique est altérée.

Immunitaire

L'érythromycine doit être administrée avec précaution chez les patients ayant montré des signes d'allergie à des médicaments. En cas de réaction allergique à l'érythromycine, l'administration du médicament doit être interrompue. Les réactions d'hypersensibilité graves peuvent nécessiter l'administration d'adrénaline, d'antihistaminiques ou de corticostéroïdes.

L'utilisation prolongée ou répétée d'érythromycine peut entraîner le développement de bactéries ou champignons et d'organismes non sensibles qui étaient initialement sensibles à l'érythromycine. En cas de surinfection, l'érythromycine doit être interrompue et un traitement adapté doit être instauré.

Comme avec d'autres macrolides, des réactions allergiques graves rares, y compris la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportées. Si une réaction allergique se produit, le médicament devrait être arrêté et le traitement approprié devrait être institué. Les médecins doivent savoir que la réapparition des symptômes allergiques peut survenir après l'arrêt du traitement symptomatique.

Musculo-squelettique

Des cas de rhabdomyolyse, avec ou sans atteinte rénale, ont été rapportés chez des patients gravement malades recevant de l'érythromycine en association avec de la lovastatine.

Des cas d'aggravation de l'état de faiblesse des patients souffrant de myasthénie grave ont été rapportés avec l'érythromycine

Suivi et essais en laboratoire

L'érythromycine perturbe la détermination fluométrique des catécholamines urinaires.

Ophthalmologique

Il existe un risque de développer une déficience visuelle après exposition à l'érythromycine. Pour certains patients, un dysfonctionnement préexistant du métabolisme mitochondrial à partir de causes génétiques telles que la neuropathie optique héréditaire de Leber (NOHL) et l'atrophie optique autosomique dominante (ADOA) pourrait jouer un rôle.

7. 1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes :

Grossesse

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Néanmoins, des études d'observation réalisées chez des humains ont rapporté des malformations cardiovasculaires après l'exposition à des médicaments contenant de l'érythromycine en début de grossesse.

L'érythromycine ne doit pas être utilisée chez les femmes enceintes, sauf si cela est clairement indiqué.

L'érythromycine s'est révélée traverser la barrière placentaire chez l'humain, mais les niveaux plasmatiques fœtaux sont généralement faibles.

Aucune preuve de tératogénicité ou d'embryotoxicité n'a été observée dans les études suivantes réalisées sur des animaux :

Toxicité reproductive chez des rats recevant 350 mg/kg/jour (7 fois la dose humaine) et 700 mg/kg/jour (14 fois la dose humaine) d'érythromycine base avant et pendant l'accouplement, pendant la gestation et pendant la période de sevrage.

Étude de toxicité reproductive sur des souris Swiss Webster avec 700 mg/kg/jour (14 fois la dose humaine) d'érythromycine base pendant la période d'organogenèse embryo-fœtale (jours 6 à 15 de gestation).

Certains rapports suggèrent que l'érythromycine n'atteindrait pas le fœtus en concentrations suffisantes pour prévenir la syphilis congénitale. Les nourrissons nés de mères traitées pendant la grossesse avec de l'érythromycine par voie orale pour une syphilis précoce doivent être traités avec un protocole adéquat de pénicilline.

Travail et accouchement

L'effet de l'érythromycine sur le travail et l'accouchement n'est pas connu.

7.1.2 Allaitement

La sécurité de l'érythromycine pendant l'allaitement n'a pas été établie. L'érythromycine passe dans le lait maternel.

7.1.3 Enfants

(*Nouveau-nés*): Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation chez les nouveau-nés

(**1 mois à 18 ans**) : voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

7.1.4 Personnes âgées

(**65 ans ou plus**) Il n'y a pas d'information particulière disponible pour comparer l'utilisation de l'érythromycine chez les personnes âgées à celle chez d'autres groupes d'âge. Néanmoins, une attention particulière est recommandée dans cette tranche d'âge en raison des changements qui y sont associés tels que la diminution de la fonction rénale et l'altération des paramètres hématologiques.

8. EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Troubles du système sanguin et lymphatique: Éosinophilie

Troubles du système immunitaire: Hypersensibilité, réaction anaphylactique

Troubles psychiatriques: Hallucinations

Troubles du système nerveux : étourdissements, effets secondaires agissant sur le système nerveux central, y compris des convulsions, état confus, convulsions et vertiges ont été occasionnellement rapportés chez les patients; cependant aucun lien de cause à effet n'a été établi. De rares cas de convulsions ont également été rapportés.

Troubles oculaires : Déficience visuelle (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : Surdité, acouphènes. Des cas occasionnels de perte auditive réversible survenue essentiellement chez des patients en insuffisance rénale et des patients prenant des doses élevées d'érythromycine ont été rapportés.

Troubles cardiaques : Des cas occasionnels d'arythmies cardiaques telles que tachycardie ventriculaire ont été document s chez des patients sous traitement par érythromycine. Il existe des rapports isolés d'autres symptômes cardiovasculaires tels que douleurs thoraciques et palpitations; cependant, aucun lien de causalité n'a été établi. Comme avec d'autres macrolides, l'allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme, la tachycardie ventriculaire et les torsades de pointes ont été rapportés avec l'érythromycine (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Arrêt cardiaque, fibrillation ventriculaire (fréquence inconnue)

Troubles vasculaires Hypotension.

Problèmes gastro-intestinaux : Malaises abdominaux, nausées, vomissements, diarrhées, anorexie et sténose du pylore hypertrophique du nourrisson sont également observés mais moins fréquemment. Des cas de colite pseudomembraneuse ont parfois été observés au cours du traitement à l'érythromycine (voir **MISES EN GARDE**). De rares cas de pancréatite ont été rapportés. Un cas de pancréatite induite par l'érythromycine a récemment été rapporté suite à une surdose d'érythromycine.

Troubles hépatobiliaires : Des symptômes d'hépatite, d'hépatite cholestatique, d'ictère, de fonction hépatique anormale, d'hépatomégalie, d'insuffisance hépatique, de dysfonctionnement hépatique et/ou de résultats anormaux au test de la fonction hépatique peuvent survenir (voir **MISES EN GARDE**)

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Éruptions cutanées, prurit, urticaire, éruptions cutanées bénignes, réactions cutanées allant d'éruptions légères à l'érythème polymorphe, au syndrome de Stevens-Johnson et à la nécrolyse épidermique toxique ont rarement été rapportées.

Non connu : Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

Au cours d'un traitement prolongé ou répété, il existe une possibilité de prolifération de bactéries ou de champignons non sensibles et d'organismes initialement sensibles à l'érythromycine (par exemple, *Staphylococcus aureus*, *Hemophilus influenzae*). En présence de ce type d'infection, l'érythromycine doit être interrompue et un traitement adapté doit être instauré.

Pathologies musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Rhabdomyolyse (voir **CONTRE-INDICATIONS ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Troubles rénaux et urinaires : Des cas de néphrite tubulo-interstitielle coïncident avec l'utilisation de l'érythromycine.

Troubles généraux et réactions au point d'administration : Une phlébite a été observée occasionnellement lors de l'administration intraveineuse d'érythromycine. Une administration lente, sous forme de solution diluée, de préférence par perfusion intraveineuse continue ou perfusion intermittente de 20 à 60 minutes maximum, permet de minimiser la douleur et le traumatisme vasculaire.

Enquêtes : Enzyme hépatique augmentée

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves »

Interactions médicamenteuses graves

- L'administration concomitante d'érythromycine et d'astémizole*, de terfénadine*, de cisapride*, de pimozide* et d'ergotamine ou de dihydroergotamine est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).
- L'utilisation de terfénadine* et d'astémizole* est contre-indiquée en association avec l'érythromycine en raison du risque d'événements indésirables cardiovasculaires rares, dont un décès, un arrêt cardiaque, une torsade de pointes et autres arythmies ventriculaires. La quinine, le disopyramide et le vérapamil ont été associés à de rares cas d'événements indésirables cardiaques et doivent être utilisés avec précaution en association avec l'érythromycine.
- L'érythromycine est un inhibiteur des isoenzymes CYP 3A4 et CYP 1A2. L'administration concomitante d'érythromycine et de médicaments métabolisés par l'un ou l'autre de ces deux isoenzymes peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques du médicament co-administré, ce qui pourrait entraîner des problèmes de sécurité cliniquement significatifs.

* Ne sont plus commercialisés au Canada

9.2 Aperçu

De nombreuses catégories de médicaments sont métabolisées par CYP3A4 ou CYP1A2. Certains médicaments peuvent inhiber ou induire les activités de ces deux isoenzymes. L'administration de tels inhibiteurs ou inducteurs peut avoir un impact sur le métabolisme de médicaments co-administrés. Les concentrations sériques peuvent augmenter dans certains

cas et diminuer dans d'autres. La prudence est donc de rigueur en cas de co-administration de tels médicaments.

Effets de l'érythromycine sur d'autres médicaments

L'érythromycine est un inhibiteur des isoenzymes CYP1A2 et CYP3A4 du cytochrome P450. Cette inhibition peut induire une augmentation ou une prolongation des niveaux sériques des médicaments métabolisés par l'un de ces deux isoenzymes en cas d'administration avec l'érythromycine. Une surveillance de la concentration sérique de ces médicaments peut être nécessaire.

L'érythromycine doit être utilisée avec précaution chez les patients traités avec d'autres médicaments connus pour être des substrats de CYP3A4 et/ou CYP1A2, en particulier si le substrat a une marge de sécurité étroite et/ou le substrat est largement métabolisé par CYP3A4 ou CYP1A2.

Des ajustements de dose peuvent être envisagés et, si possible, les concentrations sériques de ces médicaments doivent faire l'objet d'une surveillance rigoureuse chez les patients recevant de l'érythromycine en concomitance.

Effets des autres médicaments sur l'érythromycine

Les médicaments inducteurs du CYP3A4 (tels que la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital, le millepertuis) peuvent induire le métabolisme de l'érythromycine. Cela peut engendrer des niveaux sous-thérapeutiques d'érythromycine et un effet diminué. L'induction diminue progressivement au cours des deux semaines suivant l'arrêt du traitement avec des inducteurs de CYP3A4. L'érythromycine ne doit pas être utilisée pendant un traitement avec des inducteurs de CYP3A4 ou durant les deux semaines qui le suivent.

9.3 Interactions médicaments-médicaments

Les médicaments énumérés dans ce tableau sont fondés sur des rapports de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 3. Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre	Source de preuve	Effet	Commentaires cliniques
Inducteurs du CYP3A4			
Rifabutine	T	↓ des niveaux d'érythromycine	La rifabutine est un inducteur de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. La rifabutine peut donc affecter le comportement pharmacocinétique des médicaments métabolisés par les enzymes appartenant à cette sous-famille. Les études menées avec la clarithromycine, un antibiotique de la classe des macrolides, a montré que le niveau de clarithromycine était réduit de moitié environ lorsque les médicaments étaient administrés en concomitance. Un ajustement à la hausse de la dose de clarithromycine et d'autres antibiotiques de la classe des macrolides (par exemple, l'érythromycine) peut être nécessaire lorsque les médicaments sont administrés en association avec la rifabutine.
Substrats du CYP3A4			

Alfentanil	CT	↑ des niveaux d'alfentanil	L'alfentanil est métabolisé dans le foie par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Une augmentation des concentrations sanguines d'alfentanil a été rapportée chez les patients recevant de l'érythromycine en concomitance. Cela peut augmenter le risque de détresse respiratoire prolongée ou tardive.
Astémizole*	C	↑ des niveaux d'astémizole	L'astémizole est métabolisé dans le foie par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. L'administration concomitante d'astémizole et d'érythromycine est contre-indiquée car l'érythromycine est connue pour altérer le système d'enzyme du cytochrome P450, ce qui influence également le métabolisme de l'astémizole. L'érythromycine altère de façon significative le métabolisme de l'astémizole lorsque les deux médicaments sont pris en concomitance. De rares cas d'événements indésirables cardiovasculaires graves, dont arrêt cardiaque, torsade de pointes et autres arythmies ventriculaires, ont été observés. (voir CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).
Bromocriptine	CT	↑ des niveaux de bromocriptine	La bromocriptine est métabolisée dans le foie par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Une augmentation des concentrations sanguines de bromocriptine a été rapportée chez les patients recevant de l'érythromycine en concomitance. Cela semble être dû au métabolisme hépatique réduit de la bromocriptine suite à l'inhibition du CYP3A4 par l'érythromycine.
Carbamazépine	C	↑ des niveaux de carbamazépine	La carbamazépine est un substrat du CYP3A4, et il s'avère que les macrolides tels que l'érythromycine entraînent des augmentations substantielles des concentrations sériques de carbamazépine et des symptômes de toxicité de la carbamazépine.

Cilostazol	CT		Le cilostazol est métabolisé dans le foie par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Une augmentation des concentrations sanguines de cilostazol a été rapportée chez les patients recevant de l'érythromycine en concomitance. Cela semble être dû au métabolisme hépatique réduit du cilostazol suite à l'inhibition du CYP3A4 par l'érythromycine.
Cisapride*	C	↑ des niveaux de cisapride	Une augmentation des niveaux de cisapride a été rapportée chez les patients recevant de l'érythromycine et du cisapride en concomitance. Cela peut induire un allongement de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques, dont tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire et torsade de pointes.
Colchicine	C	↑ des niveaux de colchicine	Des cas de toxicité à la colchicine ont été rapportés après commercialisation avec l'utilisation concomitante d'érythromycine et de colchicine.
Ciclosporine	C	↑ les niveaux de ciclosporine	La ciclosporine est métabolisée dans le foie par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Une augmentation des concentrations sanguines de ciclosporine a été rapportée chez les patients recevant de l'érythromycine en concomitance. Cela semble être dû au métabolisme hépatique réduit de la ciclosporine suite à l'inhibition du CYP3A4 par l'érythromycine.
Disopyramide	C	↑ des niveaux de disopyramide	Le disopyramide est métabolisé dans le foie par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Une augmentation des concentrations sanguines de disopyramide a été rapportée chez les patients recevant de l'érythromycine en concomitance. Cela semble être dû au métabolisme hépatique réduit du disopyramide suite à l'inhibition du CYP3A4 par l'érythromycine.

Ergotamine/ Dihydroergotamine	C	↑ ergotamine/ dihydroergotamine	Des cas de réactions ischémiques peuvent survenir lorsque l'érythromycine est administrée en concomitance avec des médicaments contenant de l'ergotamine. Les rapports de pharmacovigilance indiquent que la co-administration d'érythromycine avec l'ergotamine ou la dihydroergotamine a été associée à une toxicité aiguë de l'ergot caractérisée par un vasospasme et une ischémie des extrémités et d'autres tissus, y compris le système nerveux central. (voir CONTRE INDICATIONS).
Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase	C,CT	↑ des niveaux de statine	Il a été rapporté que l'érythromycine augmente les concentrations d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (par exemple, la lovastatine et la simvastatine). De rares cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients prenant de l'érythromycine en concomitance avec des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase.
Phénytoïne	T	↑ des niveaux de phénytoïne	Le métabolisme de la phénytoïne est complexe et est censé être médié par plusieurs enzymes du cytochrome, en particulier, le P450 CYP2C9 et dans une moindre mesure, les isoenzymes CYP 2C19 et CYP3A4. Une augmentation des concentrations sanguines de phénytoïne a été rapportée chez les patients recevant de l'érythromycine en concomitance. Cela semble être dû au métabolisme hépatique réduit de la phénytoïne suite à l'inhibition du CYP3A4 par l'érythromycine.
Pimozide*	T	↑ des niveaux de pimozide	Le pimozide est un substrat pour l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Des taux élevés de pimozide ont été observés lors de l'administration concomitante de clarithromycine, un autre antibiotique macrolide. Cela peut induire un allongement de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques, dont tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire et torsade de pointes.

Quinidine	C	↑ niveaux de quinidine	La quinidine est métabolisée dans le foie par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Une augmentation des concentrations sanguines de quinidine a été rapportée chez les patients recevant de l'érythromycine en concomitance. Cela semble être dû au métabolisme hépatique réduit de la quinidine suite à l'inhibition du CYP3A4 par l'érythromycine.
Sildénafil	C	↑ des niveaux de sildénafil	Le sildénafil est métabolisé dans le foie par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Une augmentation des concentrations sanguines de sildénafil a été rapportée chez les patients recevant de l'érythromycine en concomitance. Cela semble être dû au métabolisme hépatique réduit du sildénafil suite à l'inhibition du CYP3A4 par l'érythromycine.
Tacrolimus	C	↑ des niveaux de tacrolimus	Le tacrolimus est métabolisé dans le foie par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Des concentrations sanguines renforcées de tacrolimus ont été signalées chez des patients co-administrés à l'érythromycine.
Terfénadine*	C	↑ niveaux de terfénadine	La terfénadine est métabolisée dans le foie par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 spécifique. Cette voie métabolique peut être altérée chez les patients prenant de l'érythromycine, un inhibiteur de cet isoenzyme. Une interférence avec cet enzyme peut entraîner une augmentation des niveaux plasmatiques de terfénadine pouvant être associée à un allongement de l'intervalle QT. De rares cas d'événements indésirables cardiovasculaires graves, dont la mort, un arrêt cardiaque, des torsades de pointes et d'autres arythmies ventriculaires (comme la tachycardie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire), ont été observés. (voir CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).
Triazolobenzodiazépines (telles que le triazolam et l'alprazolam) et benzodiazépines apparentées	C	↑ triazolobenzodiazépines	L'érythromycine diminuerait l'élimination du triazolam et des benzodiazépines apparentées et augmenterait donc les effets pharmacologiques de ces benzodiazépines.

Vérapamil	C	↑ des niveaux de vérapamil	Le vérapamil est métabolisé dans le foie par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. Une augmentation des concentrations sanguines de vérapamil a été rapportée chez les patients recevant de l'érythromycine en concomitance. Cela semble être dû au métabolisme hépatique réduit du vérapamil suite à l'inhibition du CYP3A4 par l'érythromycine. Des cas d'hypotension, de bradyarythmie et d'acidose lactique ont été observés chez des patients recevant en concomitance du vérapamil, qui appartient à la classe des inhibiteurs calciques.
Vinblastine	T	↑ des niveaux de vinblastine	La vinblastine est métabolisée dans le foie par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450. L'administration concomitante de vinblastine et d'érythromycine augmente la toxicité de la vinblastine. Cela semble être dû au métabolisme hépatique réduit de la vinblastine suite à l'inhibition du CYP3A4 par l'érythromycine.
Niveaux de zopiclone	CT	↑ zopiclone	L'érythromycine diminuerait l'élimination du zopiclone et augmenterait donc les effets pharmacologiques de ces benzodiazépines.
Substrats du CYP1A2			
Théophylline	CT	↑ niveaux de théophylline	Les données récentes d'études sur l'érythromycine indiquent que son utilisation chez des patients recevant des doses élevées de théophylline pourrait être associée à une augmentation des niveaux sériques de théophylline et de la toxicité potentielle de la théophylline. En cas de toxicité de la théophylline et/ou d'augmentation des niveaux sériques de théophylline, la dose de théophylline doit être réduite pendant le traitement concomitant par érythromycine. Des cas publiés ont évoqué une diminution significative des concentrations sériques d'érythromycine en cas d'administration d'érythromycine par voie orale en concomitance avec la théophylline. Cette diminution pourrait entraîner des concentrations subthérapeutiques d'érythromycine.
Autres interactions médicamenteuses			

Digoxine	C	↑ les niveaux de digoxine	Des cas d'augmentation des niveaux plasmatiques de digoxine ont été rapportés pendant l'administration concomitante d'érythromycine.
Lincomycine, clindamycine et chloramphénicol	T	↓ effet de co-administration	L'érythromycine doit être utilisée avec précaution lorsqu'elle est administrée en concomitance avec ces médicaments. Les expériences in vitro ont démontré que les sites de liaison de l'érythromycine, de la lincomycine, de la clindamycine et du chloramphénicol se chevauchent et qu'une inhibition compétitive pouvait apparaître.
Méthylprednisolone	CT	↑ des niveaux de méthylprednisolone	L'administration concomitante d'érythromycine et de méthylprednisolone s'est avérée diminuer l'élimination de la méthylprednisolone et augmenter sa demi-vie. La base mécanistique de cette interaction est incertaine mais pourrait impliquer les enzymes du système du cytochrome P450.
Anticoagulants oraux	C	↑ temps de prothrombine	Les rapports publiés indiquent que des précautions doivent être observées lorsque l'érythromycine et les anticoagulants oraux (dont le rivaroxaban) sont utilisés simultanément puisque le temps de prothrombine peut être prolongé.
Valproate	C	↑ des niveaux de valproate	Une augmentation des concentrations sanguines de valproate a été rapportée chez les patients recevant de l'érythromycine en concomitance. La base mécanistique de cette interaction est incertaine mais pourrait impliquer les enzymes du système du cytochrome P450.

Légende : C = étude de cas; CT = essai clinique; T = Théorique

* Ne sont plus commercialisés au Canada.

9.4 Interactions médicament-aliments

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.5 Interactions médicament-plantes médicinales

Les interactions avec des produits à base de plantes n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

L'érythromycine perturbe la détermination flurométrique des catécholamines urinaires.

10. MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'érythromycine exerce son action antibactérienne en se liant à la sous-unité ribosomale 50S des bactéries sensibles et en supprimant la synthèse des protéines. L'érythromycine est

généralement bactériostatique mais peut être bactéricide en concentrations élevées ou contre les organismes hautement sensibles.

Une perfusion intraveineuse de 500 mg de lactobionate d'érythromycine à un taux constant pendant 1 heure chez des adultes à jeun a produit un taux sérique moyen d'érythromycine d'environ 7 µg/mL à 20 minutes, 10 µg/mL à 1 heure, 2,6 µg/mL à 2,5 heures et 1 µg/mL à 6 heures.

L'érythromycine se diffuse de façon stable dans la plupart des fluides corporels. Seules de faibles concentrations sont généralement obtenues dans le liquide rachidien mais le passage du médicament à travers la barrière hémato-encéphalique augmente en cas de méningite.

10. 2 Pharmacodynamique (voir MICROBIOLOGIE)

Groupe pharmacothérapeutique : Macrolides

10. 3 Pharmacocinétique

Absorption :

La base de l'érythromycine est instable dans l'acide gastrique, et l'absorption est donc variable et peu fiable. Par conséquent, la base est habituellement donnée dans des préparations enrobées d'un film ou d'un enrobage entérosoluble ou l'un des sels ou esters les plus stables à l'acide est utilisé. La nourriture peut réduire l'absorption de la base ou du stéarate, bien que cela dépende dans une certaine mesure de la formulation; les esters sont généralement absorbés de manière plus fiable et plus rapide, et leur absorption est peu affectée par la nourriture, de sorte que la synchronisation des doses par rapport à la prise alimentaire n'est pas importante.

Distribution :

L'érythromycine est largement distribuée dans les tissus et les fluides corporels, bien qu'elle ne traverse pas bien la barrière hémato-encéphalique et que les concentrations dans le LCR soient faibles. Des concentrations relativement élevées sont trouvées dans le foie et la rate, et une partie est absorbée par les lymphocytes polymorphonucléaires et les macrophages. L'érythromycine est en grande partie liée aux protéines plasmatiques (plus de 70 % à 75 %), mais après des doses comme estolate, l'ester de propionate serait lié à environ 95 % de protéines. L'érythromycine traverse le placenta : les concentrations plasmatiques fœtales sont égales à 5 à 20 % de celles de la mère. Il est distribué dans le lait maternel.

Métabolisme :

L'érythromycine est partiellement métabolisée dans le foie par l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 via la N-déméthylation en métabolites inactifs non identifiés.

Élimination :

En présence d'une fonction hépatique normale, l'érythromycine est concentrée dans le foie, est excrétée dans la bile et subit une réabsorption intestinale. L'effet de la dysfonction hépatique sur l'excrétion biliaire de l'érythromycine n'est pas connu. Environ 2 à 5 % d'une dose orale sont excrétés inchangés dans l'urine et jusqu'à 12 à 15 % d'une dose intraveineuse peuvent être excrétés inchangés par la voie urinaire. La demi-vie de l'érythromycine est habituellement d'environ 1,5 à 2,5 heures, bien qu'elle puisse être un peu plus longue chez les patients atteints d'insuffisance rénale et qu'elle soit comprise entre 4 et 7 heures en cas d'insuffisance sévère. L'érythromycine n'est pas éliminée par hémodialyse ou dialyse péritonéale.

11. ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

ERYTHROCIN® I.V. (lactobionate d'érythromycine pour solution injectable) en poudre doit être conservée entre 15 et 25 °C et à l'abri de la chaleur.

Autre :

Conserver dans un endroit sûr hors de la portée et de la vue des enfants.

12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a pas d'instruction particulières de manipulation.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

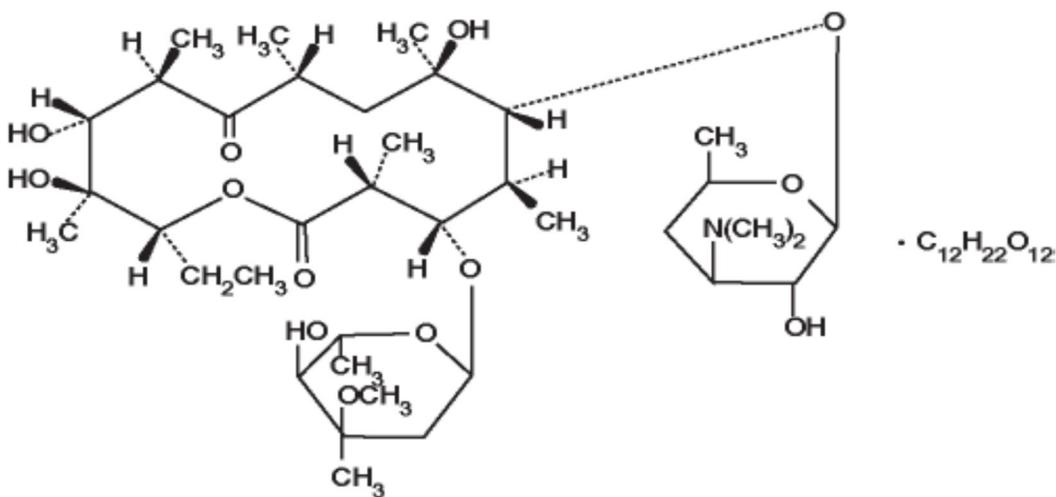
L'érythromycine est produite par une souche de *Streptomyces erythraeus* et appartient au groupe des macrolides d'antibiotiques.

Nom propre : Lactobionate d'érythromycine

Nom chimique : mono érythromycine (4-O-bêta-D-galactopyranosyl-D-glucinate)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{37}H_{67}NO_{13} \cdot C_{12}H_{22}O_{12}$
1092,23

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Il s'agit d'un agent basique qui forme des sels à partir d'acides. Elle se présente sous la forme de cristaux ou d'une poudre légèrement hygroscopique, de couleur blanche à jaune pâle, inodore ou quasi inodore avec un goût amer. Elle est librement soluble dans le méthanol, l'éthanol, l'acétone et le chloroforme. Elle est soluble dans l'eau à 2 mg/ml. Le point de fusion est de 135 à 140 °C. L'érythromycine lactobionate est un sel blanc amorphe de l'érythromycine librement soluble dans le méthanol et l'éthanol. Elle est soluble dans l'eau à 200 mg/ml.

15. MICROBIOLOGIE

De nombreuses souches d'*Hemophilus influenzae* sont résistantes à l'érythromycine seule. Des staphylocoques résistants à l'érythromycine peuvent survenir pendant un traitement par érythromycine. Une culture et un test de sensibilité doivent être pratiqués avant et pendant le traitement.

L'érythromycine est généralement bactériostatique mais peut être bactéricide en concentrations élevées ou contre les organismes hautement sensibles. L'activité bactéricide est plus importante contre les petites colonies de micro-organismes à division rapide et augmente nettement lorsque le pH du milieu est supérieur à l'intervalle de 5,5 à 8,5.

Les tests biochimiques démontrent que l'érythromycine inhibe la synthèse des protéines du germe sans directement affecter la synthèse de l'acide nucléique. Un antagonisme a été démontré entre la clindamycine, la lincomycine et entre le chloramphénicol et l'érythromycine.

16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Essais de sensibilité

Tests de sensibilité sur disque : Les méthodes quantitatives qui nécessitent la mesure du diamètre des zones donnent les estimations les plus précises de la sensibilité aux

antibiotiques¹² Une procédure recommandée utilise des disques d'érythromycine pour tester la sensibilité; l'interprétation implique la corrélation entre les diamètres des zones de cet essai et les valeurs de CMI pour l'érythromycine. Grâce à cette procédure, un antibiogramme « sensible » indique que l'organisme infectieux est susceptible de répondre au traitement. Un antibiogramme « résistant » indique que l'organisme infectieux n'est pas susceptible de répondre au traitement. Un antibiogramme « intermédiaire » suggère que l'organisme pourrait être sensible si des doses plus élevées étaient administrées.

REMARQUE : De nombreuses souches d'*Hemophilus influenzae* sont résistantes à l'érythromycine en monothérapie mais sensibles à l'érythromycine en association avec des sulfamidés.

Des staphylocoques résistants à l'érythromycine peuvent survenir pendant un traitement par érythromycine. Une culture et un test de sensibilité doivent être pratiqués.

Le test standard de sensibilité sur disque unique (utilisant le disque d'érythromycine de 15 µg) et le test de sensibilité par dilution³ doivent être interprétés selon les critères du Tableau 4.

Tableau 4		
Critères d'interprétation du test de sensibilité sur disque et du test de sensibilité par dilution		
	Diamètre de la zone (mm)	Corrélation CIM approximative (mg/l)
Sensible	≥ 23	≤ 0,5
Intermédiaire*	14-22	1-4
Résistant	≤ 13	≥ 8
* Indique que les résultats du test sont équivoques. Par conséquent, des tests par dilution peuvent être indiqués. N.B. : ces critères et la définition sont conformes au code M2A3 du NCCLS.		

Les limites de contrôle pour la surveillance des tests de sensibilité à l'érythromycine sont fournies dans le tableau 5.

Tableau 5		
Limites de contrôle pour la surveillance des tests de sensibilité à l'érythromycine		
	Diamètre de la zone (mm)	CIM (mg/l)
S. aureus ATCC 29213	22-30	0,12 - 0,5
S. faecalis ATCC 29212		1,0 - 4,0

¹ Institut des normes cliniques et de laboratoire. Méthodes pour les tests de sensibilité aux antimicrobiens par dilution pour les bactéries aérobies; norme approuvée, 9e édition. Document M07-A9 de l'Institut des normes cliniques et de laboratoire. Institut des normes cliniques et de laboratoire, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvanie 19087-1898 États-Unis, 2012.

² Institut des normes cliniques et de laboratoire. Normes de performance pour les tests de sensibilité antimicrobienne sur disque; norme approuvée, 11e édition. Document de l'Institut des normes cliniques et de laboratoire M02-A11. Institut des normes cliniques et de laboratoire, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvanie 19087-1898 États-Unis, 2012.

³ Institut des normes cliniques et de laboratoire. Normes de performance pour les tests de sensibilité aux antimicrobiens; 22 supplément d'information. Document CLSI M100-S22. Institut des normes cliniques et de laboratoire, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pennsylvanie 19087-1898 États-Unis, 2012.

LIRE CECI POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **ÉRYTHROCIN® I.V.** (lactobionate d'érythromycine pour injection)

Lisez ceci attentivement avant de commencer à prendre l'**ÉRYTHROCIN® I.V.** et chaque fois que vous recevez un renouvellement. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il existe de nouvelles informations relatives à l'**ÉRYTHROCIN® I.V.**

Mises en garde et précautions importantes

Parlez à votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre l'ÉRYTHROCIN® I.V. si vous:

- avez des problèmes cardiaques tels que un rythme cardiaque irrégulier ou lent, ou une insuffisance cardiaque antérieure. Un décès a été signalé
- prenez d'autres médicaments connus pour provoquer de graves troubles du rythme cardiaque

Dans quel cas l'ÉRYTHROCIN® I.V. est-elle utilisée?

L'**ÉRYTHROCIN® I.V.** est un antibiotique. L'**ÉRYTHROCIN® I.V.** est utilisée pour traiter les infections bactériennes telles que :

- Les infections thoraciques comme la bronchite ou la pneumonie.
- Les infections de la peau et des tissus.

L'**ÉRYTHROCIN® I.V.** est généralement utilisée lorsque votre état nécessite que le traitement soit directement administré dans la circulation sanguine. L'**ÉRYTHROCIN® I.V.** peut également être utilisée si vous êtes incapable d'avaler des comprimés.

Les antibiotiques comme l'**ÉRYTHROCIN® I.V.** ne traitent que les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales. Bien que vous puissiez vous sentir mieux au début de votre traitement, l'**ÉRYTHROCIN® I.V.** doit être utilisée conformément aux instructions. Une mauvaise utilisation ou une surutilisation d'**ÉRYTHROCIN® I.V.** pourrait entraîner la croissance de bactéries qui ne seront pas détruites par ; l'**ÉRYTHROCIN® I.V.** (résistance). Cela signifie que l'**ÉRYTHROCIN® I.V.** pourrait ne plus fonctionner sur vous dans le futur. Ne donnez pas votre médicament à d'autres personnes.

Comment fonctionne l'ÉRYTHROCIN® I.V.?

L'érythromycine fait partie d'une classe d'antibiotiques appelés macrolides.

L'**ÉRYTHROCIN® I.V.** agit en tuant ou en arrêtant la croissance des bactéries responsables des infections.

Quels sont les ingrédients d'ÉRYTHROCIN® I.V.?

Ingrédients médicinaux

Lactobionate d'érythromycine

Ingrédients non-médicinaux :

Acide lactobionique (source de poudre de lactobionate)

Charbon actif

Azote

Eau pour injection

L'ÉRYTHROCIN® I.V. se présente sous les formes posologiques suivantes :

ÉRYTHROCIN® I.V. est distribué sous forme de poudre stérile.

Chaque flacon d'**ÉRYTHROCIN® I.V.** contient : 500 mg ou 1 g d'érythromycine (sous forme de lactobionate d'érythromycine)

N'utilisez pas ERYTHROCIN® I.V. si :

- vous êtes allergique à :
 - l'érythromycine
 - n'importe quel autre composant d'ERYTHROCIN® I.V. (Voir Quels sont les ingrédients d'ERYTHROCIN® I.V.?).
 - d'autres antibiotiques macrolides du même groupe tels que la clarithromycine et l'azithromycine.
- vous prenez un médicament qui a pour nom :
 - * Astémizole ou *terfénadine (utilisés pour le rhume des foins et les allergies),
 - * Cisapride (utilisé pour les problèmes d'estomac) ou *pimozide (utilisé pour la maladie mentale
 - Ergotamine ou dihydroergotamine (utilisées pour les migraines)
 - Simvastatine ou lovastatine (utilisées pour abaisser le cholestérol). Une dégradation musculaire anormale (rhabdomyolyse) peut survenir.

(voir **Prise d'autres médicaments avec ÉRYTHROCIN® I.V.**)

- Vous avez des taux anormalement bas de potassium ou de magnésium dans le sang (hypomagnésémie ou hypokaliémie) Vous ou un membre de votre famille avez des antécédents de troubles du rythme cardiaque (appelés prolongation de l'intervalle QT). Il s'agit notamment d'affections appelées arythmie cardiaque ventriculaire ou torsades de pointes.

* Ne sont plus commercialisés au Canada

Pour éviter des effets secondaires et assurer une utilisation appropriée, renseignez-vous auprès de votre professionnel de la santé avant de prendre l'ÉRYTHROCIN® I.V.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

Veillez consulter l'encadré Mises en garde et précautions importantes au début de la partie I : RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.

- êtes une personne âgée
- avez des problèmes de foie
- souffrez d'une forme héréditaire de perte de vision (neuropathie optique héréditaire de Leber ou atrophie optique autosomique dominante). La prise de l'érythromycine est associée à un risque de troubles visuels.
- avez présentement ou avez déjà eu par le passé une colite (inflammation du gros intestin) ou d'autres conditions qui affectent votre estomac ou vos intestins souffrez d'une maladie appelée myasthénie grave (caractérisée par une faiblesse musculaire)

Autres mise en gardes que vous devriez connaître :

Appelez votre professionnel de la santé si :

- votre enfant devient irritable (agité) ou vomit lorsqu'il est nourri pendant le traitement par l'ERYTHROCIN® I.V. (Voir Effets secondaires graves et mesure à prendre).

Allaitement et grossesse :

Prévenez votre professionnel de la santé si :

- vous allaitez.
- vous êtes enceinte.
- vous pensez être enceinte.
- vous prévoyez d'avoir un enfant.

Conduite et utilisation de machines :

Après avoir reçu l'ERYTHROCINE® I.V., donnez-vous le temps de voir comment vous vous sentez avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Interactions médicamenteuses graves

Ne prenez pas ERYTHROCIN® I.V. avec ce qui suit :

- *Astémizole et *terfénadine (utilisés pour traiter les allergies telles que le rhume des foins) ;
 - *Cisapride (utilisé pour traiter les problèmes d'estomac) ;
 - *Pimozide (utilisé pour traiter les maladies mentales) ;
 - Ergotamine/Dihydroergotamine (utilisées pour les migraines) ;
 - Disopyramid et quinidine (utilisés pour traiter les problèmes cardiaques) ;
- Vérapamil (utilisé pour traiter l'hypertension et les douleurs thoraciques).

Les éléments suivants peuvent interagir avec l'ERYTHROCIN® I.V. :

- Rifampicine, rifabutine, clindamycine, lincomycine, chloramphénicol (médicaments utilisés pour traiter différents types d'infections bactériennes);
- Phénytoïne, carbamazépine, valproate (utilisé pour contrôler l'épilepsie);
- Phénobarbital (utilisé comme sédatif);
- St John's Wort (un médicament à base de plantes utilisé pour traiter la dépression);
- Alfentanil (un médicament utilisé pour soulager la douleur);
- La bromocriptine (utilisée pour traiter la maladie de Parkinson);
- Cilostazol (un médicament utilisé pour traiter les conditions qui affectent les vaisseaux sanguins dans les jambes ou le bras)
- Colchicine (utilisée pour traiter la goutte et l'arthrite);
- Cyclosporine et tacrolimus (utilisés après une greffe d'organe)
- Digoxine, procainamide, dofétilide, amiodarone et sotalol (utilisés pour traiter les problèmes cardiaques);
- Lovastatine et simvastatine (utilisées pour abaisser le cholestérol)
- Sildénafil (utilisé pour traiter la dysfonction érectile, incapacité à obtenir ou garder une érection);
- Zopiclone, triazolam et alprazolam (utilisés pour aider à dormir ou soulager des états d'anxiété);
- Vinblastine (utilisée pour traiter certains types de cancer);
- Théophylline (utilisée pour traiter l'asthme et d'autres problèmes respiratoires);
- Méthylprednisolone (utilisée pour aider à réprimer le système immunitaire; ce traitement trouve son utilité dans un large éventail de conditions);
- Anticoagulants oraux (médicaments pour éclaircir le sang), par exemple la warfarine et l'acénocoumarol.

* Ne sont plus commercialisés au Canada

Comment prendre l'ERYTHROCIN® I.V. :

Dose habituelle :

Adultes et enfants : La dose recommandée est de 15 à 20 mg par kg de poids par jour. Votre professionnel de la santé calculera la bonne dose pour vous ou votre enfant.

Votre professionnel de la santé vous indiquera également la durée d'utilisation d'ERYTHROCIN® I.V. puisque la durée de votre traitement dépend du type d'infection que vous ou votre enfant pourriez avoir.

L'ERYTHROCIN® I.V. est une poudre à mélanger avec un liquide (eau stérile pour injection) avant utilisation. Votre professionnel de la santé préparera la solution pour vous.

Votre professionnel de la santé injectera lentement la solution d'ERYTHROCIN® I.V. dans votre veine.

Surdosage :

Si vous pensez avoir reçu une dose trop importante d'ERYTHROCIN® I.V., communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Les symptômes de surdosage peuvent inclure une perte auditive, des nausées sévères, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes sont généralement réversibles et disparaissent normalement après l'arrêt de l'érythromycine.

Dose oubliée :

Si vous avez manqué une dose d'Erythrocin® I.V., votre professionnel de la santé décidera quand vous devrez recevoir votre prochaine dose.

Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation d'ÉRYTHROCIN® I.V.?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pouvez ressentir lorsque vous prenez l'ÉRYTHROCIN® I.V. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Veuillez également consulter la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

Les effets secondaires connus comprennent :

- Crampes abdominales et inconfort
- Sensation de maladie, nausée, vomissement, diarrhée et perte d'appétit (anorexie)
- Douleur et inconfort sur le point d'injection
- Pression artérielle basse (provoquant des étourdissements etc.)
- Démangeaisons ou urticaire

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Contactez votre professionnel de la santé		Obtenez de l'aide médicale immédiate
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Convulsions			✓
Confusion (sensation de désorientation, troubles de l'attention, de la mémoire et à la prise de décision)		✓	
Hallucinations (voir, entendre ou même ressentir quelque chose qui n'est pas vraiment là)		✓	
Perte auditive, tinnitus (bourdonnement dans les oreilles)		✓	
Vertige (sensation de rotation)		✓	
Eosinophilie (un type de trouble sanguin habituellement trouvé avec des tests sanguins)		✓	
Douleur de poitrine		✓	
Palpitations (sentir que votre cœur bat fort ou rapidement)		✓	
Rythmes cardiaques anormaux, y compris <ul style="list-style-type: none"> • Battements cardiaques rapides ou lents : • un rythme cardiaque irrégulier menaçant le pronostic vital appelé torsades de pointes ou tracé cardiaque ECG anormal • Battements irréguliers • Étourdissements ou vertiges • Douleur de poitrine • Essoufflement • Transpiration • Arrêt cardiaque 			✓
Sténose hypertrophique du pylore du nourrisson (rétrécissement du pylore, l'ouverture de l'estomac dans			✓

<p>l'intestin grêle chez les nourrissons) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vomissements • Douleur abdominale • Érucations • Faim constante • Déshydratation (avoir soif, uriner moins souvent); la déshydratation s'aggrave à mesure que les vomissements s'aggravent • Incapacité à prendre du poids 			
<p>Pancréatite (inflammation du pancréas) : Douleur sévère dans la partie supérieure de l'abdomen, nausées et vomissements</p>			✓
<p>Rhabdomyolyse (dégradation musculaire anormale)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Urine foncée, rouge ou brunâtre • Uriner moins souvent que d'habitude • Faiblesse générale • Raideur musculaire ou douleur (myalgie) • Sensibilité musculaire • Faiblesse des muscles affectés 			✓
<p>Néphrite tubulo-interstitielle (problème rénal):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sang dans l'urine • Fièvre • Uriner plus ou moins souvent que d'habitude. • Nausées, vomissements 			✓
<p>Réaction allergique grave, potentiellement mortelle :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Difficulté à respirer / respiration sifflante • Resserrement ou constriction de la gorge • Gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge • Démangeaisons, urticaire et éruption cutanée sévère (taches rouges sur la peau) 			✓
<p>Infection intestinale (colite à Clostridium difficile) : peut survenir 2 mois ou plus après la fin du traitement par d'ERYTHROCIN® I.V.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée qui ne disparaît pas (sanglante ou aqueuse) avec ou sans : <ul style="list-style-type: none"> ○ fièvre ○ des crampes d'estomac 			✓
<p>Affections graves de la peau et des muqueuses (telles que les yeux, les lèvres ou les parties</p>			✓

génitales). Affections connues sous le nom de syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique et érythème polymorphe. Des symptômes pseudo-grippaux (fièvre, maux de tête, toux, courbatures) suivis d'une éruption douloureuse rouge ou violacée qui se propage et se cloque, desquamation de la peau			
Réaction cutanée : une éruption cutanée rouge et squameuse avec des bosses sous la peau et des cloques (pustulose exanthématique)	✓		
Divers problèmes de foie ou de vésicule biliaire pouvant causer : <ul style="list-style-type: none"> • un jaunissement de la peau et/ou des yeux (jaunisse) • des selles pâles et urine foncée. 			✓
Troubles de vision		✓	

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire suspecté associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- visitant la page Web consacrée aux rapports sur les effets (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) indésirables pour vous renseigner sur la façon de signaler en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en appelant la ligne sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : *Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

Entreposage :

Conserver la poudre entre 15°C et 25 °C. Protéger de la chaleur.
Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous voulez plus d'informations sur l'ERYTHROCIN® I.V. :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Trouvez la monographie complète du produit conçue pour les professionnels de la santé et comportant cette notice de renseignements sur le médicament pour le patient en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>); ou le site du fabricant <https://methapharm.com/products/> ou en composant le 1 800 287-7686 (poste 7804.)

Cette notice a été préparée par :
Amdipharm Limited
Temple Chamber, 3 Burlington Road,
Dublin, Dublin 4, Irlande

Dernière révision : 17 décembre 2020