

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ERY 500 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Erythromycine propionate.....	538,0
mg	
Correspondant à érythromycine base.....	500
mg	

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de l'érythromycine. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles. Elles sont limitées aux infections dues aux germes définis comme sensibles :

- Angines documentées à streptocoque A bêta-hémolytique, en alternative au traitement par bêta-lactamines, particulièrement lorsque celui-ci ne peut être utilisé.
- Sinusites aiguës. Compte-tenu du profil microbiologique de ces infections, les macrolides sont indiqués lorsqu'un traitement par une bêta-lactamine est impossible.
- Surinfections des bronchites aiguës.
- Exacerbations des bronchites chroniques.
- Pneumopathies communautaires chez des sujets :

o sans facteurs de risque,

o sans signes de gravité clinique,

o en l'absence d'éléments cliniques évocateurs d'une étiologie pneumococcique.

En cas de suspicion de pneumopathie atypique, les macrolides sont indiqués quels que soient la gravité et le terrain.

- Infections cutanées bénignes : impétigo, impétigénisation des dermatoses, ecthyma, dermo-hypodermite infectieuse (en particulier, érysipèle), érythrasma, acné inflammatoire mineure à modérée et composante inflammatoire des acnés mixtes, en alternative au traitement par les cyclines, lorsque celles-ci ne peuvent être utilisées.
- Infections stomatologiques.
- Infections génitales non gonococciques.
- Chimio prophylaxie des rechutes du R.A.A. en cas d'allergie aux bêta-lactamines.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

VOIE ORALE

Ce médicament est adapté à l'adulte et à l'enfant à partir de 25 kg (soit environ à partir de 8 ans).

Adulte : 2 à 3 g par jour, soit 2 comprimés 2 à 3 fois par jour.

Cas particulier :

Acné : 1 g par jour, soit 1 comprimé 2 fois par jour, pendant au moins 3 mois.

Enfant : 30 à 50 mg/kg par jour.

- Entre 25 et 35 kg (soit environ entre 8 et 12 ans) : 1 comprimé deux fois par jour.
- Entre 35 et 50 kg (soit environ entre 12 et 15 ans) : 1 comprimé trois fois par jour.

La prise avant le repas assure les meilleurs taux sériques.

Durée du traitement

La durée du traitement des angines est de 10 jours.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à l'érythromycine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- 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) ou d'arythmie cardiaque ventriculaire, notamment de torsades de pointes (voir rubriques 4.4 et 4.5)

- L'érythromycine ne doit pas être administrée aux patients présentant des troubles électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT)

- Association avec :

- o Les alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteur : dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine
- o La colchicine
- o La dapoxétine
- o La darifénacine
- o L'éliglustat
- o L'éplérénone
- o La fésotérodine, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, modérée à sévère
- o L'ivabradine
- o La lurasidone
- o Le naloxéol
- o L'ombitasvir + paritaprévir
- o La quétiapine
- o La ranolazine
- o La simvastatine
- o La solifénacine, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, modérée à sévère
- o La télithromycine, chez le patient insuffisant rénal ou hépatique sévère
- o Le ticagrélol
- o Certaines substances torsadogènes ou susceptibles de donner des torsades de pointes : l'astémizole, le cisapride, la dompéridone, la dronédarone, le pimozide, la terfénadine

(Voir rubrique 4.5)

- L'administration concomitante d'érythromycine et de lométapide est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions allergiques, y compris la pustulose exanthématique aiguë généralisée

Comme pour les autres macrolides, des réactions allergiques sévères et rares, y compris la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), ont été rapportées. Si une réaction allergique se produit, l'administration du médicament doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré. Les médecins doivent être informés de la possibilité de réapparition des symptômes allergiques lors de l'interruption du traitement symptomatique.

Colite pseudo-membraneuse

Une diarrhée importante survenant pendant ou après un traitement par érythromycine doit faire évoquer la possibilité d'une colite pseudo-membraneuse dont quelques rares cas ont été rapportés avec l'érythromycine comme avec pratiquement tous les antibiotiques.

Sténose du pylore du nourrisson

Des cas de sténose pylorique hypertrophique (IHPS) ont été signalés chez des nourrissons à la suite d'un traitement par l'érythromycine. Des études épidémiologiques comprenant des données issues de méta-analyses suggèrent une augmentation de 2 à 3 fois du risque d'IHPS à une exposition à l'érythromycine chez le nourrisson. Ce risque est plus élevé après une exposition à l'érythromycine au cours des 14 premiers jours de la vie. Les données disponibles suggèrent un risque de 2,6 % (IC de 95 % : 1,5 à 4,2%) après une exposition à l'érythromycine au cours de cette période. Le risque d'IHPS dans la population générale est de 0,1 à 0,2 %. Étant donné que l'érythromycine peut être utilisée chez le nourrisson pour traiter des affections associées à un risque élevé de mortalité ou de morbidité (comme la coqueluche ou la chlamydia), le bénéfice d'un traitement par l'érythromycine doit être évalué en fonction du risque potentiel de développer une IHPS. Il convient d'informer les parents qu'ils doivent contacter leur médecin en cas de vomissements ou de difficultés à nourrir l'enfant.

Antécédent d'insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique, l'administration d'érythromycine n'est pas recommandée. Si elle est nécessaire, elle justifie alors une surveillance régulière des tests hépatiques et éventuellement une réduction de posologie.

Événements cardiovasculaires

L'allongement de l'intervalle QT, reflétant les effets sur la repolarisation cardiaque entraînant un risque d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes, a été observé chez des patients traités par des macrolides, dont l'érythromycine (voir rubrique 4.3, 4.5 et 4.8). Des décès ont été signalés.

L'érythromycine doit être utilisée avec prudence dans les cas suivants :

Patients atteints de maladie coronarienne, d'insuffisance cardiaque sévère, de troubles de la conduction ou de bradycardie cliniquement significative, patients présentant un antécédent familial de mort subite.

Patients prenant simultanément d'autres médicaments associés à un allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Les patients âgés risquent davantage de souffrir des effets sur l'intervalle QT associés au médicament (voir rubrique 4.8).

Les résultats des études épidémiologiques s'intéressant au risque de survenue d'effets cardiovasculaires indésirables liés aux macrolides sont variables. Certaines études observationnelles ont mis en évidence un risque de survenue rare à court terme d'arythmie, d'infarctus du myocarde et de mortalité cardiovasculaire associés aux macrolides, dont l'érythromycine. Lors de la prescription de l'érythromycine, ces résultats doivent être pris en compte par rapport aux bénéfices du traitement.

Autres médicaments

Ce médicament est déconseillé en association avec les agonistes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide), l'alfuzosine, l'apixaban, la bédaquiline, la buspirone, la carbamazépine, l'ébastine, la fidaxomicine, le grazoprévir/l'elbasvir,

l'halofantrine, les immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus), certains corticoïdes (budésonide, ciclésone, dexaméthasone, fluticasone, méthylprednisolone, mométasone, prednisolone, prednisone, triamcinolone), le délamanid, certains inhibiteurs des tyrosine kinases métabolisés (axitinib, bosutinib, céritinib, cobimétinib, dabrafénib, dasatinib, ibrutinib, nilotinib, sunitinib), l'irinotécan, la lercanidipine, la midostaurine, le midazolam per os, l'olaparib, le régorafénib, l'oxycodone, la théophylline et par extrapolation l'aminophylline, la toltérodine, la luméfántrine, la tamsulosine, le riociguat, le rivaroxaban, la silodosine, le siméprévir, le trastuzumab emtansine, les vinca-alcaloïdes cytotoxiques (vinblastine, vincristine, vindesine, vinflunine, vinorelbine) (voir rubrique 4.5).

Il est également déconseillé en association avec les substances torsadogènes ou susceptibles de donner des torsades de pointes, autres que celles contre-indiquées (l'astémizole, le cisapride, la dompéridone, la dronédarone, le pimozide, la terfénadine) (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Interactions avec les examens paracliniques

L'érythromycine, comme d'autres antibiotiques, peut interférer dans les dosages urinaires de catécholamines par fluorescence. Cette interférence peut s'observer principalement avec les techniques non chromatographiques, et dans une moindre mesure, après séparation chromatographique.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Inhibiteurs puissants du CYP3A4

L'érythromycine est un inhibiteur du CYP3A4. Il possède la capacité d'inhiber fortement le cytochrome P450-3A4, une enzyme qui intervient dans le métabolisme de nombreux médicaments. Lorsque l'activité de cette enzyme est inhibée, elle n'est plus en mesure de métaboliser le médicament qui va alors s'accumuler. Si la marge thérapeutique de ce médicament est étroite et qu'il n'y a pas d'autre voie métabolique efficace, le risque d'observer une interaction cliniquement significative devient élevé.

Corticoïdes

Des précautions doivent être prises en cas d'utilisation concomitante d'érythromycine et de corticoïdes systémiques et inhalés qui sont principalement métabolisés par le CYP3A en raison d'une augmentation potentielle d'exposition systémique aux corticoïdes. En cas d'utilisation concomitante, les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter d'éventuels effets indésirables systémiques liés à l'utilisation de corticoïdes.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

L'érythromycine est contre-indiquée chez les patients sous lovastatine et simvastatine, qui sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (voir rubrique 4.3). Il a été signalé que l'érythromycine augmente les concentrations en inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. De rares cas de rhabdomyolyse ont été rapportés chez des patients prenant ces médicaments de manière concomitante.

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle vasoconstricteurs (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine)

Risque de vasoconstriction coronaire ou des extrémités (ergotisme), ou de poussées hypertensives.

+ Astémizole

Augmentation des concentrations plasmatiques de l'astémizole par diminution de son métabolisme hépatique par l'érythromycine.

+ Cisapride

Augmentation des concentrations plasmatiques de cisapride par diminution de son métabolisme hépatique par l'érythromycine.

+ Colchicine

Augmentation des effets indésirables de la colchicine, aux conséquences potentiellement fatales.

+ Dapoxétine

Risque de majoration des effets indésirables notamment à type de vertiges ou de syncopes.

+ Darifénacine

Risque de majoration des effets indésirables.

+ Dompéridone

Augmentation des concentrations plasmatiques de dompéridone par diminution de son métabolisme hépatique par l'érythromycine.

+ Dronédarone

Augmentation importante des concentrations de dronédarone par diminution de son métabolisme.

+ Eliglustat

Chez les patients ayant un génotype de métaboliseurs lents du CYP2D6, risque de majoration des effets indésirables de l'éliglustat.

+ Eplérénone

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'éplérénone par l'érythromycine et de ses effets indésirables, notamment l'hyperkaliémie.

+ Fésotérodine, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, modérée à sévère

Risque de majoration des effets indésirables, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, modérée à sévère.

+ Inhibiteurs de la phosphodiésterase de type 5 (avanafil, sildénafil, tadalafil, vardénafil)

Augmentation (très importante pour l'avanafil et le vardénafil) des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de la PDE 5 avec risque d'hypotension (sévère avec le vardénafil).

Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte (contre-indication, association déconseillée, précaution d'emploi, ou à prendre en compte) de chaque IPDE5 avec l'érythromycine, il convient de se reporter aux AMM spécifiques à chacun d'eux.

+ Ivabradine

Augmentation des concentrations plasmatiques de l'ivabradine et par conséquent de ses effets indésirables (inhibition de son métabolisme hépatique par l'érythromycine).

+ Lomitapide

L'administration concomitante d'érythromycine et de lomitapide est contre-indiquée en raison du potentiel d'augmentation significative des transaminases (voir rubrique 4.3).

Augmentation des concentrations plasmatiques du lomitapide par diminution de son métabolisme hépatique par l'érythromycine.

+ Lurasidone

Augmentation des concentrations plasmatiques de la lurasidone par diminution de son métabolisme hépatique par l'érythromycine.

+ Naloxéfol

Augmentation très importante des concentrations du naloxéfol par l'érythromycine.

+ Ombitasvir + Paritaprévir

Augmentation des concentrations plasmatiques de la bithérapie par diminution de son métabolisme hépatique par l'érythromycine.

+ Pimozide

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Quétiapine

Augmentation importante des concentrations de quétiapine, avec risque de surdosage.

+ Ranolazine

Augmentation des concentrations de ranolazine par diminution de son métabolisme par l'érythromycine.

+ Simvastatine

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant).

+ Solifénacine, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, modérée à sévère

Risque de majoration des effets indésirables, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, modérée à sévère.

+ Substrats à risque du CYP3A4

abémaciclib, alfentanil, apixaban, atorvastatine, axitinib, bortezomib, bosutinib, brigatinib, cabazitaxel, cabozantinib, céritinib, ciclosporine, cobimétinib, crizotinib, dabrafénib, dasatinib, dihydroergotamine, docétaxel, ergotamine, erlotinib, évérolimus, gefitinib, halofantrine, ibrutinib, imatinib, irinotécan, lapatinib, lorlatinib, luméfántrine, midazolam, nilotinib, osimertinib, oxycodone, paclitaxel, palbociclib, pazopanib, pimozide, ponatinib, quétiapine, quinine, rivaroxaban, ruxolitinib, simvastatine, sirolimus, sorafénib, sufentanil, sunitinib, tacrolimus, temsirolimus, ticagrélor, vandétanib, vinblastine, vincristine, vindesine, vinflunine, vinorelbine

Majoration des effets indésirables propres à chaque substrat, avec conséquences souvent sévères.

Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte (contre-indication, association déconseillée, précaution d'emploi ou à prendre en compte) de chacun de ces substrats avec l'érythromycine, il convient de se reporter aux interactions spécifiques de chaque substrat.

+ Télithromycine, chez le patient insuffisant rénal ou hépatique sévère

Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de troubles du rythme cardiaque, chez le patient insuffisant rénal ou hépatique sévère.

+ Terfénadine

Augmentation des concentrations plasmatiques de la terfénadine par diminution de son métabolisme hépatique par l'érythromycine.

+ Ticagrélor

Augmentation des concentrations plasmatiques de ticagrélor par diminution de son métabolisme hépatique par l'érythromycine.

Associations déconseillées

+ Alcaloïdes de l'ergot de seigle dopaminergiques (bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide)

Augmentation des concentrations plasmatiques du dopaminergique avec accroissement possible de son activité ou apparition de signes de surdosage.

+ Alfuzosine

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques l'alfuzosine et de ses effets indésirables.

+ Apixaban

Augmentation des concentrations plasmatiques de l'apixaban par l'érythromycine, avec majoration du risque de saignement.

+ Bédaquiline

Augmentation des concentrations plasmatiques de bédaquiline par diminution de son métabolisme hépatique par l'érythromycine.

Si l'association est nécessaire, une surveillance ECG plus fréquente et une surveillance des transaminases sont recommandées.

+ Buspirone

Augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone par diminution de son métabolisme hépatique avec majoration importante de la sédation.

+ Carbamazépine

Augmentation des concentrations plasmatiques de carbamazépine avec signes de surdosage par inhibition de son métabolisme hépatique.

+ Corticoïdes métabolisés, notamment inhalés (budésonide, ciclésone, dexaméthasone, fluticasone, méthylprednisolone, mométasone, prednisolone, prednisone, triamcinolone)

En cas d'utilisation prolongée par voie orale ou inhalée : augmentation des concentrations plasmatiques du corticoïde par diminution de son métabolisme hépatique par l'érythromycine, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde voire d'une insuffisance surrénalienne.

Préférer un corticoïde non métabolisé.

+ Délamanid

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaires, notamment de torsades de pointes.

Si l'association ne peut être évitée, contrôle clinique et électrocardiographique régulier.

+ Ebastine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire chez les sujets prédisposés (syndrome du QT long congénital).

+ Fidaxomicine

Augmentation des concentrations plasmatiques de la fidaxomicine.

+ Grazoprevir+Elbasvir

Augmentation des concentrations plasmatiques de grazoprevir et d'elbasvir.

+ Halofantrine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Si cela est possible, interrompre l'érythromycine. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

+ Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, sirolimus, tacrolimus, temsirolimus)

Augmentation très importante des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur par inhibition de son métabolisme hépatique.

En cas d'association, contrôle strict de la fonction rénale, dosage des concentrations sanguines de l'immunosuppresseur et adaptation éventuelle de la posologie.

+ Certains inhibiteurs des tyrosines kinases métabolisés : l'axitinib, le bosutinib, le cabozantinib, le céritinib, le cobimétinib, le dabrafenib, le dasatinib, l'ibrutinib, le nilotinib, le sunitinib.

Risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinase par diminution de son métabolisme.

Avec l'ibrutinib, si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite et réduction de la dose d'ibrutinib à 140 mg par jour pendant la durée de l'association ou interruption temporaire (environ 7 jours).

+ Irinotécan

Risque de majoration des effets indésirables de l'irinotécan par augmentation des concentrations plasmatiques de son métabolite actif.

+ Lercanidipine

Majoration des effets indésirables de la lercanidipine, le plus souvent à type d'hypotension et d'oedèmes, notamment chez le sujet âgé.

+ Luméfántrine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Si cela est possible, interrompre l'érythromycine. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

+ Midazolam per os

Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration de la sédation.

Précaution d'emploi pour le midazolam IV et sublingual (voir rubrique Précaution d'emploi)

+ Midostaurine

Augmentation des effets indésirables de la midostaurine par l'érythromycine.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.

+ Olaparib

Augmentation des concentrations plasmatiques d'olaparib par l'érythromycine.

Si l'association ne peut être évitée, limiter la dose d'olaparib à 150 mg deux fois par jour.

+ Oxycodone

Majoration des effets indésirables, notamment respiratoires, de l'oxycodone par diminution de son métabolisme par l'érythromycine.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'oxycodone pendant le traitement par l'érythromycine et après son arrêt.

+ Régorafénib

Augmentation des concentrations plasmatiques de régorafenib par diminution de son métabolisme hépatique par l'érythromycine.

+ Riociguat

Augmentation des concentrations plasmatiques de riociguat par diminution de son métabolisme hépatique par l'érythromycine.

+ Rivaroxaban

Augmentation des concentrations plasmatiques de rivaroxaban, avec majoration du risque de saignement, en raison d'effet anticoagulant accru.

+ Silodosine

Risque d'augmentation des effets indésirables de la silodosine par l'inhibiteur, notamment à type d'hypotension orthostatique.

+ Siméprévir

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de siméprévir par diminution de son métabolisme hépatique par l'érythromycine.

+ Tamsulosine

Risque de majoration des effets indésirables de la tamsulosine, par inhibition de son métabolisme hépatique.

+ Théophylline et par extrapolation aminophylline

Surdosage en théophylline par diminution de son élimination hépatique, plus particulièrement à risque chez l'enfant.

+ Toltérodine

Risque de majoration des effets indésirables.

+ Torsadogènes ou substances susceptibles de donner des torsades de pointes, autres que celles contre-indiquées

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

+ Trastuzumab emtansine

Augmentation des concentrations plasmatiques du DM1, un composant du trastuzumab emtansine, par inhibition de son métabolisme par l'érythromycine.

+ Vinca-alcaloïdes cytotoxiques (vinblastine, vincristine, vindésine, vinflunine, vinorelbine)

Risque de majoration de la toxicité de l'antimitotique par diminution de son métabolisme hépatique par l'inhibiteur.

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Acénocoumarol

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.

+ Afatinib

Augmentation des concentrations plasmatiques d'afatinib par augmentation de son absorption par l'érythromycine.

Il est recommandé d'administrer l'érythromycine le plus à distance possible de l'afatinib, en respectant de préférence un intervalle de 6 heures ou de 12 heures par rapport à la prise d'afatinib.

+ Alfentanil

Augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par diminution de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie de l'alfentanil en cas de traitement par l'érythromycine.

+ Antagonistes des canaux calciques

Majoration des effets indésirables de l'antagoniste des canaux calciques, le plus souvent à type d'hypotension notamment chez le sujet âgé.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie pendant le traitement par l'érythromycine et après son arrêt.

L'association est déconseillée avec la lercanidipine (voir rubrique Associations déconseillées).

+ Antivitamines K

Augmentation de l'effet de l'Antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'Antivitamine K pendant le traitement par l'érythromycine et après son arrêt.

+ Atorvastatine

Risque majoré d'effets indésirables (concentration-dépendants) à type de rhabdomyolyse (par diminution du métabolisme hépatique de l'hypocholestérolémiant).

Utiliser des doses plus faibles d'hypocholestérolémiant. Si l'objectif thérapeutique n'est pas atteint, utiliser une autre statine non concernée par ce type d'interaction.

+ Bortezomib

Risque de majoration des effets indésirables, notamment neurologiques, du bortezomib par diminution de son métabolisme.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du bortezomib pendant la durée du traitement par l'inhibiteur enzymatique.

+ Bosentan

Risque majoré des effets indésirables du bosentan, notamment d'atteintes hépatiques, par diminution de son métabolisme par l'érythromycine.

Surveillance clinique et biologique pendant l'association.

+ Cabazitaxel

Risque de majoration des effets indésirables dose dépendants du cabazitaxel par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur enzymatique.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du cabazitaxel pendant le traitement par l'inhibiteur enzymatique.

+ Chloroquine, Hydroxychloroquine

L'érythromycine doit être utilisée avec précaution chez les patients prenant ces médicaments, connus pour prolonger l'intervalle QT, en raison du potentiel d'induction d'arythmie cardiaque et d'événements indésirables cardiovasculaires graves.

+ Daclatasvir

Augmentation des concentrations de daclatasvir par l'érythromycine.

La dose de daclatasvir doit être diminuée à 30 mg 1 fois par jour en cas de co-administration avec l'érythromycine.

+ Digoxine

Augmentation de la digoxinémie par augmentation de son absorption.

Surveillance clinique et éventuellement de la digoxinémie pendant le traitement par l'érythromycine et après son arrêt.

+ Disopyramide

Risque d'augmentation des effets indésirables du disopyramide par diminution de son métabolisme.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du disopyramide.

+ Docétaxel

Risque de majoration des effets indésirables dose-dépendants du docétaxel par inhibition de son métabolisme par l'inhibiteur enzymatique.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie du docétaxel pendant le traitement par l'érythromycine.

+ Fentanyl

Risque d'augmentation de l'effet dépresseur respiratoire de l'analgésique opiacé par légère diminution de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de l'analgésique opiacé en cas de traitement par l'érythromycine.

+ Fésotérodine, chez le patient à fonction rénale et hépatique normales

Risque de majoration des effets indésirables, chez le patient à fonction rénale et hépatique normales.

Réduire la dose de fésotérodine à 4 mg en cas d'association à l'érythromycine.

+ Glibenclamide

Risque d'hypoglycémie par augmentation de l'absorption et des concentrations plasmatiques de l'antidiabétique.

Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfamide hypoglycémiant pendant le traitement par érythromycine.

+ Glimépiride

Risque d'hypoglycémie par augmentation de l'absorption et des concentrations plasmatiques de l'antidiabétique.

Prévenir le patient, renforcer l'autosurveillance glycémique et adapter éventuellement la posologie du sulfamide hypoglycémiant pendant le traitement par érythromycine.

+ Certains inhibiteurs des tyrosines kinases métabolisés : abémaciclib, brigatinib, crizotinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lorlatinib, palbociclib, pazopanib, ponatinib, ruxolitinib, sorafénib

Risque de majoration des effets indésirables de l'inhibiteur de tyrosine kinase par diminution de son métabolisme.

Surveillance clinique

+ Isavuconazole

Augmentation des concentrations plasmatiques d'isavuconazole par diminution de son métabolisme hépatique par l'érythromycine.

+ Ivacaftor

Augmentation importante des concentrations d'ivacaftor, avec risques de majoration des effets indésirables.

Se référer à l'AMM d'ivacaftor pour les adaptations posologiques.

+ Maraviroc

Augmentation des concentrations de maraviroc par l'érythromycine.

La dose de maraviroc doit être diminuée à 150 mg deux fois par jour en cas de co-administration avec l'érythromycine.

+ Midazolam IV et sublingual

Augmentation des concentrations plasmatiques de midazolam par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration de la sédation.

Surveillance clinique et réduction de la posologie du midazolam en cas de traitement par l'érythromycine.

Association déconseillée pour le midazolam per os (voir rubrique Associations déconseillées)

+ Nintédanib

Augmentation des concentrations plasmatiques du nintédanib par augmentation de son absorption par l'érythromycine.

Surveillance clinique pendant l'association.

+ Panobinostat

Risque de majoration des effets indésirables, notamment cardiaques, du panobinostat par diminution de son métabolisme par l'érythromycine.

Surveillance clinique et ECG. Débuter le traitement à dose réduite de moitié (10 mg).

+ Pravastatine

Avec l'érythromycine par voie orale : augmentation de la concentration plasmatique de la pravastatine par l'érythromycine.

Surveillance clinique et biologique pendant le traitement par l'antibiotique.

+ Quinine

Risque de majoration des effets indésirables de la quinine, notamment troubles du rythme ventriculaire et troubles neurosensoriels (cinchonisme).

Surveillance clinique et ECG. Adaptation éventuelle de la posologie de la quinine pendant le traitement par l'érythromycine et après son arrêt.

+ Solifénacine, chez le patient à fonction rénale et hépatique normales

Risque de majoration des effets indésirables. Chez le patient à fonction rénale et hépatique normales, réduire la dose à 4 mg ou 5 mg respectivement

+ Sufentanil

Augmentation de l'effet dépresseur respiratoire du sufentanil par diminution de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie du sufentanil en cas de traitement par l'érythromycine.

+ Tolvaptan

Augmentation importante (entre 2 à 5 fois en moyenne) des concentrations de tolvaptan, avec risque de majoration importante des effets indésirables, notamment diurèse importante, déshydratation, insuffisance rénale aiguë.

Réduire la posologie des deux tiers aux trois quarts, selon la dose prescrite

+ Vérapamil

Bradycardie et/ou troubles de la conduction auriculo-ventriculaire, par diminution du métabolisme hépatique du vérapamil par l'érythromycine.

Surveillance clinique et ECG ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie du vérapamil pendant le traitement par l'érythromycine et après son arrêt..

+ Warfarine

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par le macrolide et après son arrêt.

Associations à prendre en compte

+ Alprazolam

Possible augmentation de l'effet sédatif de l'alprazolam.

+ Brentuximab

Augmentation des concentrations du métabolite actif du brentuximab, avec risque de neutropénie.

+ Cobicistat

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques du cobicistat ou de l'érythromycine.

+ Dexaméthasone

Augmentation des concentrations plasmatiques de la dexaméthasone par diminution de son métabolisme hépatique par l'érythromycine, avec risque d'apparition d'un syndrome cushingoïde.

+ Idélalisib

Augmentation des concentrations plasmatiques d'idélalisib par diminution de son métabolisme hépatique par l'érythromycine.

+ Inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir (atazanavir, darunavir, fosamprénavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir)

Pour connaître les risques et les niveaux de contrainte de chaque inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir avec l'érythromycine, il convient de se reporter aux AMM spécifiques à chacun d'eux.

Risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir ou de l'érythromycine.

+ Méthylprednisolone

En cas d'utilisation prolongée, augmentation des concentrations plasmatiques du corticoïde par diminution de son métabolisme hépatique par l'érythromycine, avec risque d'apparition d'un syndrome Cushingoïde.

+ Oxybutynine

Risque de majoration des effets indésirables.

+ Venlafaxine

Augmentation des concentrations de venlafaxine avec risque de surdosage.

+ Zolpidem

Légère augmentation des effets sédatifs du zolpidem.

+ Zopiclone

Légère augmentation des effets sédatifs du zopiclone.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des antivitamines K ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines, qui imposent, dans ces conditions, de renforcer la surveillance de l'INR (voir Associations faisant l'objet de précautions d'emploi).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformations congénitales majeures dû à l'utilisation de macrolides, y compris l'érythromycine, pendant la grossesse fournissent des résultats divergents.

Certaines études observationnelles chez l'homme ont révélé des malformations cardiovasculaires à la suite d'une exposition en début de grossesse à des médicaments contenant de l'érythromycine.

Il a été signalé que l'érythromycine traverse la barrière placentaire de la femme enceinte, cependant la concentration plasmatique dans le fœtus est généralement faible.

Il a été rapporté qu'une exposition maternelle à des antibiotiques de la famille des macrolides dans les dix jours précédant l'accouchement peut être associée à un risque plus élevé que la moyenne de sténose pylorique hypertrophique (SHP).

L'érythromycine ne doit être utilisée chez les femmes enceintes qu'en cas de réelle nécessité.

Allaitement

L'érythromycine passe dans le lait maternel ; une diarrhée, de l'irritabilité ont pu être observées chez l'enfant allaité. En conséquence, par mesure de précaution, il convient d'éviter d'allaiter pendant la durée du traitement.

Fertilité

Sans objet

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont répertoriés selon la classification de systèmes d'organes MedDRA et énumérés ci-dessous comme : très fréquent (1/10), fréquent (1/100 à <1/10), peu fréquent (1/1, 000 à <1/100), rare (1/10, 000 à <1/1, 000), très rare (<1/10, 000), indéterminé (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Indéterminée	Hypoacousie (surdité), acouphènes isolés Ces manifestations d'ototoxicité sont généralement régressives à l'arrêt du traitement.
Affections cardiaques	Indéterminée	Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme, torsades de pointes, fibrillation ventriculaire, arrêt cardiaque Des cas exceptionnels d'allongement de l'intervalle QT, impliquant un risque de survenue d'arythmie cardiaque et de torsades de pointes, ont été rapportés avec l'érythromycine par voie orale.
Affections gastro-intestinales	Indéterminée	Nausées, vomissements, gastralgies, diarrhées
	Très rare	Colites pseudo-membraneuses
	Rare	Pancréatites De rares cas de pancréatites, pouvant survenir rapidement après le début du traitement notamment lors de l'utilisation de forte dose ou au cours d'un surdosage, ont été rapportés.
Affections hépatobiliaires	Rare	Hépatites, élévation des phosphatases alcalines, augmentation des transaminases Ces atteintes hépatiques ont été parfois associées à des manifestations cliniques (ictère, fièvre) �ventuellement accompagnées de douleurs abdominales aiguës. L'apparition de signes cliniques impose l'arrêt immédiat du traitement.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Dermatites allergiques
	Très rare	Erythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, syndrome de Lyell.
	Indéterminée	Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>

4.9. Surdosage

Sans objet.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIBACTERIEN A USAGE SYSTEMIQUE, code ATC : J01FA01.

Antibiotique antibactérien de la famille des macrolides.

L'érythromycine est un antibiotique de la famille des macrolides.

L'érythromycine agit en inhibant la synthèse des protéines bactériennes en se liant à la partie 50s du ribosome et en empêchant la translocation peptidique.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

$S \leq 1 \text{ mg/l}$ et $R > 4 \text{ mg/l}$

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise (> 10 %, valeurs extrêmes)
ESPECES SENSIBLES	
Aérobies à Gram positif	
Bacillus cereus	
Corynebacterium diphtheriae	
Entérocoques	50-70%
Rhodococcus equi	
Staphylococcus méti-S	
Staphylococcus méti-R*	70-80%
Streptococcus B	
Streptococcus non groupable	30-40%
Streptococcus pneumoniae	35-70%

Streptococcus pyogenes	16-31%
Aérobies à Gram négatif	
Bordetella pertussis	
Branhamella catarrhalis	
Campylobacter	
Legionella	
Moraxella	
Actinomyces	
Bacteroïdes	30-60 %
Eubacterium	
Mobiluncus	
Peptostreptococcus	30-40 %
Porphyromonas	
Prevotella	
Propionibacterium acnes	
Autres	
Borrelia burgdorferi	
Chlamydia	
Coxiella	
Leptospires	
Mycoplasma pneumoniae	
Treponema pallidum	
ESPECES MODEREMENT SENSIBLES	
(in vitro de sensibilité intermédiaire)	
Aérobies à Gram négatif	
Haemophilus	
Neisseria gonorrhoeae	
Anaérobies	
Clostridium perfringens	
Autres	
Ureaplasma urealyticum	
ESPECES RESISTANTES	
Aérobies à Gram positif	
Corynebacterium jeikeium	
Nocardia asteroïdes	
Aérobies à Gram négatif	
Acinetobacter	
Entérobactéries	
Pseudomonas	
Anaérobies	
Fusobactérium	

Autres	
Mycoplasma hominis	

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Absorption rapide. L'antibiotique est retrouvé dans le sérum dès la 30ème minute; le pic sérique survient en moyenne 1 heure et demie (prise de 500 mg) à jeun ou ½ à 1 heure (prise à 250 mg) après une prise à jeun.

Distribution

Les paramètres pharmacocinétiques sériques (dosages bactériologiques) sont les suivants :
Après prise de 1 comprimé à 500 mg ou 2 comprimés à 250 mg :

- Concentration maximale en moyenne : 2 à 3 µg/ml;
- Demi-vie, en moyenne : 3 à 4 heures.

Compte tenu de la rémanence de l'effet antibiotique, la dose journalière peut être donnée en 2 prises, à 12 heures d'intervalle.

Diffusion humorale et tissulaire : bonne (surtout dans le tissu pulmonaire et la muqueuse bronchique, ainsi que dans les amygdales).

Les macrolides pénètrent et s'accumulent dans les phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes, macrophages péritonéaux et alvéolaires).

Les concentrations intraphagocytaires sont élevées chez l'homme.

Comme pour d'autres macrolides, ces propriétés expliquent l'activité de l'érythromycine sur les bactéries intracellulaires.

Liaison aux protéines plasmatiques : 92%.

Biotransformation

Elle se fait par :

- Hydrolyse de l'ester propionique d'érythromycine. Il existe dans le sérum sanguin un état d'équilibre caractérisé par 20% à 25% d'érythromycine base et 75 à 80% de propionyl-érythromycine.
- L'acide propionique est métabolisé, le carbone de la fonction acide étant éliminé par voie respiratoire.
- N-déméthylation de la fraction désosamine de l'érythromycine, qui se fait dans le foie.

Élimination

- Dans l'urine, l'élimination se fait sous formes actives, à des concentrations 10 à 20 fois supérieures aux taux sanguins. Comme dans le sérum, il s'agit pour 1/4 de base et pour 3/4 d'ester propionique. Cependant, la quantité totale éliminée par l'urine n'est que de 1 à 4 % de la dose ingérée chez le sujet normal.

- La plus grande partie de la propionyl-érythromycine absorbée est éliminée dans la bile sous forme de métabolites : N-déméthyl-érythromycine et propionyl-N-déméthyl-érythromycine.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, stéarate de magnésium, talc, cellulose excipient.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BOUCHARA-RECORDATI

TOUR HEKLA

52 AVENUE DU GENERAL DE GAULLE

92800 PUTEAUX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- CIP 34009 322 388 7 3 : 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Sans objet.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I