RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

ERYTHROFORTE 500, 500 mg erythromycine

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Erythroforte 500, 500 mg comprimés enrobés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Les comprimés contient l'éthylsuccinate d'érythromycine correspondant à 500 mg d'érythromycine.

Excipient(s) à effet notoire: Sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Erythroforte 500 - comprimés, pour la voie orale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

L'Erythroforte est indiquée dans le traitement des infections causées par des micro-organismes sensibles, notamment les manifestations;

- broncho-pulmonaires.
- O.R.L.
- stomatologiques.
- cutanées.
- génitales.
- osseuses.

L'érythromycine peut être utilisée en cas de résistance ou de manifestations allergiques à la pénicilline.

L'érythromycine est active sur :

Streptococcus pyogenes (streptocoques A-hémolytiques) :
Infections des voies respiratoires supérieures ou inférieures, peau et tissus mous.

Streptocoques pneumoniae (pneumocoques) :
Infections des voies respiratoires supérieures (p.e. otite moyenne, pharyngite) et voies respiratoires inférieures (p.e. pneumonie).

Staphylococcus aureus :
Infections aiguës de la peau et des tissus mous. De nombreuses souches de staphylocoques sont résistantes à l'érythromycine et des germes résistants peuvent apparaître pendant le traitement.

Haemophilus influenzae :
Infections des voies respiratoires (certaines souches sont résistantes aux doses usuelles thérapeutiques).

Mycoplasma pneumoniae :
Dans les infections respiratoires dues à ce germe.

Legionella pneumophila :
Quoiqu'aucune étude contrôlée d'efficacité clinique n'ait été entreprise, des tests in vitro et des résultats cliniques ont démontré l'efficacité de l'érythromycine dans le traitement de la maladie du Légionnaire

Chlamydia :

Infections dues à ce germe, surtout chez les femmes enceintes et chez les enfants, pour lesquels une tétracycline est contre-indiquée.

Bordetella pertussis :
L'érythromycine est efficace dans les infections dues à ce germe.

Neisseria gonorrheae :
L'érythromycine est une solution alternative pour le traitement des troubles inflammatoires pelviens aigus dus au *N. gonorrheae* chez les patientes hypersensibles à la pénicilline. Avant tout traitement de la gonorrhée chez les patientes suspectées d'atteinte de syphilis, il y a lieu d'effectuer une recherche microscopique du *Treponema pallidum*, préalablement à la médication à l'érytromycine et des tests sérologiques doivent être effectués mensuellement et ce, pendant 4 mois.

Corynebacterium diphtheriae :
Comme adjuvant de l'antitoxine, pour éviter l'apparition de porteurs ou pour éradiquer l'organisme chez le porteur.

Corynebacterium minutissimum :
Dans le traitement de l'érythrasma.

Listeria monocytogenes
Lors d'infections dues à cet organisme à l'exception des infections méningées.

Clostridium tetani :
In vitro le *Clostridium tetani* est très sensible à l'érythromycine. Lorsqu'une antibiothérapie est indiquée en prophylaxie, par exemple chez les patients hypersensibles à la pénicilline, l'érythromycine est efficace lorsqu'elle est donnée aux doses usuelles recommandées, pendant 5 jours

L'érythromycine peut être utilisée en prophylaxie chez des patients hypersensibles à la pénicilline, souffrant de maladies cardiaques congénitales, ou de cardiopathie rhumatismale, et devant subir une intervention dentaire ou chirurgicale des voies respiratoires supérieures.

L'érythromycine est inefficace dans les infections du système nerveux central, dans le traite- ment de l'endocardite, dans la plupart des infections urinaires à germes courants, puisque celles-ci sont souvent causées par des entérobactéries, et dans des infections graves à staphylocoques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Population pédiatrique **Erythroforte 500**

Poids (kg)	Matin	Soir
20	1 comprimé	1 comprimé

L'âge, le poids et la gravité de l'infection, sont des facteurs déterminant la posologie. Lors d'infections légères ou modérées, la posologie est de 30 à 50 mg/kg/jour.

Adultes **Erythroforte 500**

Matin	Soir
2 comprimés	2 comprimés

Quatre prises de 500 mg sont recommandées lors de certaines infections pulmonaires et en cas d'infections graves, la posologie usuelle peut être doublée et de préférence réparties en 4 prises.La durée du traitement dépendra de la gravité de l'infection et d'autres facteurs cliniques.

Posologies particulières

Syphilis *(Treponema pallidum)*
Lorsqu'une bêta-lactamine est contre-indiquée, l'érythromycine peut être une alternative lors du traitement de la syphilis primaire, secondaire ou latente de moins d'un an : 3 à 4 g par jour

pendant 10 à 15 jours. Lors du traitement de la syphilis de plus d'un an, avec effets cardiovasculaires : 2 g par jour, en doses réparties pendant une période de 30 jours.

Gonorrhée - Urétrite gonococcique *(Neisseria gonorrheae)*
Lors du traitement de troubles inflammatoires pelviens aigus dus à *Neisseria gonorrheae*, on utilise 500 mg d'érythromycine I.V., toutes les 6 heures pendant 3 jours, suivi de 500 mg d'érythromycine orale toutes les 12 heures pendant 7 jours. En cas de bactériémie ou d'arthrite due à *Neisseria gonorrheae,* on utilise 500 mg d'érythromycine 4 fois par jour pendant 5 jours.
Dans le cas d'uréthrite gonococcique : 500 mg 2 à 3 fois par jour pendant 14 jours.

Coqueluche *(Bordetella pertussis)*
En cas de coqueluche, quoique les doses optimales, ainsi que la durée du traitement n'aient pas été établies, les doses utilisées dans des études cliniques ont été de 40 à 50 mg/kg/jour en doses réparties, pendant 5 à 14 jours.

Legionella
Lors du traitement de la Maladie du Légionnaire, quoique les doses optimales n'aient pas été établies, des prises de 1 à 4 g d'érythromycine par jour, en doses réparties, sont signalées dans les études cliniques.

4.3 Contre-indications

- L'érythromycine est contre-indiquée chez les patients hypersensibles aux macrolides, ou souffrant d'une insuffisance hépatique grave, et durant une crise de migraine traitée par des dérivés de l'ergot de seigle.

- Association aux alcaloïdes vasoconstricteurs de l'ergot de seigle, et notamment ergotamine et dihydroergotamine (voir section 4.5).

- L'érythromycine est contre-indiquée chez les patients recevant un traitement avec la terfénadine ou l'astémizole (voir section 4.5).

- 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 des torsades de pointe (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).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'érythromycine étant excrétée par le foie, des précautions doivent être prises, lors de l'administration de cet antibiotique à des patients ayant leurs fonctions hépatiques affaiblies, ou en cas d'insuffisance hépatique; une surveillance des tests hépatiques s'imposera, ainsi qu'une éventuelle réduction de la posologie.

L'utilisation de l'érythromycine chez des patients asthmatiques, traités par la théophylline, implique chez ceux-ci une vigilance particulière, au niveau des symptômes d'intoxication par la théophylline, et un contrôle des concentrations plasmatiques en ce produit.
L'usage des doses élevées d'érythromycine, ainsi que l'usage chez des patients âgés, ou at- teints d'insuffisance rénale, peut présenter un risque dont il faut tenir compte.
Des cures prolongées ou répétées, peuvent favoriser le développement de bactéries non sensibles et de mycoses.

Selon quelques rapports, l'érythromycine peut aggraver l'état faible des patients atteints de myasthénie grave.

L'érythromycine interfère dans les déterminations fluorométriques des catécholamines urinaires.

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.

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

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.

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 a 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.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

L'administration concomitante d'érythromycine et de théophylline peut entraîner une augmentation des taux sériques en théophylline et une potentielle toxicité de la théophylline. Si le cas se présentait, il conviendrait de réduire la dose de théophylline administrée.

L'administration concomitante d'érythromycine et de digoxine peut donner lieu à des taux sériques élevés en digoxine.

Selon certains rapports, l'effet d'anticoagulants oraux (par exemple le warfarine, le rivaroxaban) peut être augmenté lors d'une prise concomitante avec l'érythromycine.

Des réactions ischémiques ont été signalées lors de l'association de l'érythromycine et des dérivés vasoconstricteurs de l'ergot de seigle (ergotamine ou dihydroergotamine).

Selon certains rapports, l'érythromycine diminuerait la clairance du triazolam et du midazolam, ce qui augmenterait l'effet pharmacologique de ces benzodiazépines.

L'utilisation concomitante de l'érythromycine et de médicaments métabolisés par le cytochrome P450, donnerait lieu à des taux plasmatiques et à une toxicité augmentés de ces produits. Des interactions ont été rapportées avec carbamazépine, cyclosporine, hexobarbital, phénytoïne, alfentanil, disopyramide, bromocriptine, valproate, terfenadine et astémizole. Il y aurait lieu de mesurer les taux sériques de ces substances lors d'un traitement concomitant à l'érythromycine, et d'adapter éventuellement la posologie.

En cas d'association avec la bromocriptine, il sera nécessaire de prendre en compte l'augmentation des taux plasmatiques de bromocriptine avec accroissement possible de l'activité antiparkinsonienne ou apparition de signes de surdosage dopaminergiques (dyskinésies).

L'érythromycine modifie significativement le métabolisme de la terfénadine, lors d'un traitement concomitant avec ces 2 produits. Quelques cas d'effets cardiovasculaires graves, com- prenant la mort, arrêt cardiaque, torsades de pointes et autres arythmies ventriculaires ont été observés (voir section 4.3).

L'érythromycine, en tant que bactériostatique et bactéricide, peut inhiber l'action bactéricide des pénicillines et des céphalosporines, qui seraient administrées simultanément.

In vitro, il existe un antagonisme microbiologique entre l'érythromycine et la clindamycine, la lincomycine et le chloramphénicol, et il en découle une inhibition.

Un développement de résistance à l'érythromycine peut apparaître rapidement et est habituellement associé à une résistance croisée vis-à-vis d'autres macrolides.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Depuis son introduction, aucun effet tératogène n'a été observé ou rapporté.
Des traces d'érythromycine se retrouvent dans le lait maternel.
Selon certains rapports, l'érythromycine n'atteint pas le fœtus à des concentrations suffisantes afin de prévenir une syphilis congénitale. Lorsqu'une femme est traitée pendant une grossesse avec de l'érythromycine orale pour un début de syphilis, les enfants de cette grossesse subiront un traitement approprié avec la pénicilline.

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

L'érythroforte 500 n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire de véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

L'expérience clinique a montré que l'érythromycine ne provoque que relativement rarement des effets secondaires et que lorsqu'il s'en produit, ceux-ci sont généralement mineurs.

Les effets secondaires les plus fréquemment observés sont d'ordre gastro-intestinaux : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, anorexie. En général ces effets sont mineurs et ont tendance à disparaître d'eux-mêmes. Parfois, une diminution de la posologie est nécessaire.

Lors d'un traitement prolongé ou répété, il existe une possibilité de développement de bactéries non sensibles à l'érythromycine ou des champignons. Dans ces cas, il y a lieu d'arrêter le traitement et d'appliquer une thérapie appropriée.

Comme pour la majorité des antibiotiques, des cas de colite pseudo-membraneuse ont été rapportés.

Des cas d'atteinte hépatique réversible, avec ou sans ictère, ont été signalés chez des patients traités à l'érythromycine.
Les symptômes d'hépatite cholestatique n'apparaissent en général qu'après 10 jours de traitement à l'érythromycine et consistent habituellement en nausées, vomissements, douleurs abdominales, parfois suivis de fièvre, prurit, ictère et éosinophilie.

Des réactions allergiques allant de l'urticaire et légères éruptions cutanées à l'anaphylaxie ont été signalées. Des réactions cutanées, allant d'éruptions légères à un érythème multiforme, le syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique ont été rarement rapportées. L'administration d'érythromycine sera suspendue et des mesures appropriées devront être appliquées (épinéphrine, glucocorticoïdes).
Fréquence indéterminée: pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

Quelques effets au niveau du système nerveux central; convulsions, hallucinations, confusion et vertiges, ont été rapportés chez certains patients, sans que la relation de cause à effet ait été établie.
Fréquence indéterminée: arrêt cardiaque, fibrillation ventriculaire.

L'érythromycine a été associée à des arythmies ventriculaires potentiellement fatales, y compris des tachycardies ventriculaires et des torsades de pointes, chez des individus avec un prolongement de l'intervalle QT.

Quelques rares cas d'hypoacousie transitoire et réversible ont été décrits chez des patients âgés, chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou chez des patients ayant reçu de fortes doses d'érythromycine.

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 :

Belgique :
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles	Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou

Site internet: www.afmps.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg :
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87
Fax : (+33) 3 83 65 61 33
E-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
Allée Marconi - Villa Louvigny
L-2120 Luxembourg
Tél. : (+352) 2478 5592
Fax : (+352) 2479 5615
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html

4.9 Surdosage

Les symptômes d'un surdosage seront surtout gastro-intestinaux. L'arrêt de la médication les fera disparaître. S'il y a lieu, le médicament non encore résorbé peut être éliminé par vomissements ou par lavage gastrique.
L'érythromycine n'est pas éliminée par dialyse péritonéale ou par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibiotique du groupe des macrolides, code ATC : J01FA01.

L'érythromycine est active par fixation aux ribosomes 50S des germes pathogènes. Elle est active sur des coques et des bacilles gram positifs, ainsi que sur des coques aérobies gram négatifs : *Branhamella catarrhalis*, gonocoques et méningocoques et des bacilles gram négatifs : *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila* et des bacilles gram négatifs anaérobies : *Campylobacter jejuni* ainsi que des spirochètes : *Treponema pallidum* et d'autres germes comme *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma pneumoniae* et *Ureaplasma urealyticum*.

Spectre

	CMI_{50}*	CMI_{90}*
Coques gram positifs		
Staphylococcus aureus	0,5	0,5
Streptocoques pyogenes groupe A	0,03	0,12
Streptocoques viridans	0,06	0,12
Streptocoques pneumoniae	0,016	0,035
Coques gram négatifs		
Branhamella catarrhalis	0,5	0,5
Neisseria gonorrheae (gonocoques)	0,12	0,25
Neisseria meningitidis (méningocoques)	0,8	1,6
Bacilles gram positifs		
Aérobies		
Corynebacterium diphteriae	0,03	0,03
Listeria monocytogenes	0,125	0,25
Anaérobies		
Clostridium difficile	1	2
Clostridium perfringens	1,6	1,6
Bacilles gram négatifs		
Bordetella pertussis	0,02	0,78
Campylobacter species	2	4
Gardnerella vaginalis	0,015	0,6
Haemophilus influenzae	1	2
Legionella pneumophilae	0,12	0,25
Chlamydia		
Chlamydia trachomatis	1	2
Mycoplasma		
Mycoplasma pneumoniae	0,002	0,006
Ureaplasma urealyticum	2	2
Spirochètes		
Treponema pallidum		

Réf.*: J. Washington 1985/Fernandes 1987

Certaines souches de *Streptococcus pneumoniae* et de rares souches de Streptococcus A-hémolytiques, sont résistantes à l'érythromycine, de même qu'une partie des souches *d'Haemophilus influenzae* et de *Streptococcus viridans*. Une partie des staphylocoques est résistante à l'érythromycine et des souches résistantes peuvent émerger lors d'un traitement.

Des tests de susceptibilité devraient être effectués.

Une souche est sensible si, la CMI est inférieure à 2 mcg/ml et résistante si la CMI est supérieure à 4 mcg/ml.

Lorsque les CMI sont situées entre 2 mcg et 4 mcg/ml, la fréquence des échecs augmente suivant le site d'infection.

Il existe une résistance croisée entre les macrolides.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Administrée par voie orale, l'érythromycine est rapidement et facilement absorbée. L'absorption de l'érythromycine peut être influencée par la nourriture, de ce fait l'érythromycine sera administrée environ 1/2 heure avant le repas. Des concentrations maximales sont atteintes dans les 4 heures qui suivent la prise et atteignent 10 mcg après la prise de 500 mg.
L'érythromycine diffuse aisément dans la plupart des liquides biologiques, à l'exception du cerveau et du liquide céphalorachidien, où, même en cas de méningite les taux d'érythromycine sont peu élevés.

L'érythromycine est concentrée dans le foie et excrétée par la bile. Moins de 5 % de la dose administrée par voie orale sont excrétés, sous forme inchangée, par l'urine.

L'érythromycine est liée aux protéines plasmatiques entre 42 et 90 %.

La demi-vie plasmatique est de 2 heures environ.

L'érythromycine passe le placenta, mais les taux plasmatiques du fœtus sont peu élevés.

L'érythromycine passe dans le lait maternel.

5.3 Données de sécurité préclinique

Pas de données disponible.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydrogénophosphate de calcium, glycolate sodique d’amidon, amidon de maïs, polyvidone, stéarate de magnesium, hypromellose, macrogol 400, macrogol 8000, dioxyde de titane (E171), acide sorbique.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

La date de péremption est indiquée sur l'emballage auprès de la mention "Exp"; les deux premiers chiffres indiquent le mois, les deux derniers l'année.

6.4 Précautions particulières de conservation

L'Erythroforte 500 - comprimés: à température ambiante.

6.5 Nature et contenu de l’emballage extérieur

Erythroforte 500 - comprimés : boîte de 16, 20 et 100 comprimés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières

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

Amdipharm Limited
Temple Chambers
3 Burlington Road
Dublin 4
Irlande

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Erythroforte 500 – comprimés: BE126463

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

Date de dernier renouvellement : 02/05/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

XX/2020

Date d'approbation du texte : 04/2020

.