

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

EES 600 Comprimés à 600 mg

(comprimés d'éthylsuccinate d'érythromycine USP)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antibiotiques

DATE DE PRÉPARATION :
20 juillet 2009

DATE DE RÉVISION :

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

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

Num. de contrôle de soumission : 130065

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

NOM DU MÉDICAMENT

EES 600 Comprimés à 600 mg
(comprimés d'éthylsuccinate d'érythromycine USP)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antibiotiques

ACTION

L'érythromycine exerce son activité antibactérienne en se liant à la sous-unité ribosomale 50 S des bactéries sensibles et en bloquant la synthèse protéique. L'érythromycine est habituellement bactériostatique mais elle peut être bactéricide à des concentrations élevées ou contre des germes très sensibles.

INDICATIONS ET UTILISATIONS CLINIQUES

L'érythromycine peut être indiquée pour le traitement des infections dues à des souches sensibles des micro-organismes indiqués dans les maladies énumérées ci-dessous :

Infection des voies aériennes hautes de sévérité légère à modérée, causée par *S. pyogenes* (streptocoques bêta hémolytiques du Groupe A), *S. pneumoniae* et *H. influenzae*. Toutes les souches de *H. influenzae* ne sont pas sensibles à l'érythromycine aux concentrations de l'antibiotique obtenues aux doses thérapeutiques usuelles.

Infection des voies aériennes basses de sévérité légère à modérée, causée par *S. pyogenes* (streptocoques bêta hémolytiques du Groupe A), *S. pneumoniae* et *M. pneumoniae*.

Infections de la peau et des tissus mous de sévérité légère à modérée causée par *S. pyogenes* et *S. aureus* (une résistance aux staphylocoques peut apparaître en cours de traitement).

Syphilis primaire due à *T. pallidum*. L'érythromycine peut être choisie comme traitement de remplacement de la syphilis primaire chez les patients allergiques aux pénicillines. Des examens du liquide céphalorachidien doivent être effectués avant le traitement et dans le cadre du suivi post traitement.

Diphthérie due à *C. diphtheriae*. En supplément de l'antitoxine, pour éviter la création de porteurs sains et pour éradiquer les germes chez les porteurs.

Érythrasma causé par *C. minutissimum*.

Coqueluche due à *B. pertussis*. L'érythromycine parvient à éliminer efficacement le germe du rhinopharynx des patients infectés, les rendant non infectieux. Quelques études cliniques suggèrent que l'érythromycine peut contribuer à la prophylaxie de la coqueluche chez les personnes sensibles et exposées.

Maladie du légionnaire causée par *L. pneumophila*. Bien qu'aucune étude contrôlée de l'efficacité clinique n'ait été menée, des données in vitro et des données cliniques préliminaires de portée limitée suggèrent que l'érythromycine pourrait être efficace pour le traitement de la maladie du légionnaire.

Les échantillons pour cultures bactériennes doivent être prélevés avant le début du traitement afin d'isoler et identifier les germes en cause et pour déterminer leur sensibilité à l'érythromycine. Le traitement peut être instauré avant l'obtention des résultats des études de sensibilité. Toutefois, le traitement antibiotique doit être réévalué une fois ces résultats disponibles ou lorsque la réponse clinique n'est pas adéquate.

Infections à chlamydias : Les « Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement chez les nouveau-nés, enfants, adolescents et adultes » de 1988 recommandent l'utilisation de l'érythromycine pour le traitement des infections suivantes causées par *Chlamydia trachomatis* :

1. Chez les nouveau-nés et les nourrissons, pour la conjonctivite et la pneumonie.

REMARQUE : Un traitement topique seul de la conjonctivite n'est PAS adapté.

2. Chez les enfants âgés de moins de 9 ans, les femmes enceintes et les mères qui allaitent, pour une infection urétrale, endocervicale ou rectale non compliquée.

3. Chez les adolescents et adultes, en cas de contre-indication ou d'intolérance à la tétracycline ou à la doxycycline, pour une infection urétrale, endocervicale ou rectale non compliquée.

CONTRE-INDICATIONS

L'érythromycine est contre-indiquée chez les patients ayant une hypersensibilité connue à cet antibiotique.

MISES EN GARDE

L'érythromycine doit être administrée avec prudence à tout patient ayant présenté une forme quelconque d'allergie aux médicaments.

En cas de survenue d'une réaction allergique à l'érythromycine, l'administration du médicament doit être interrompue. Des réactions graves d'hypersensibilité peuvent nécessiter de l'épinéphrine, des antihistaminiques ou des corticostéroïdes.

Des cas de troubles de la fonction hépatique, avec ou sans jaunisse, survenant chez des patients recevant des produits contenant de l'érythromycine, ont été rapportés. Si des constatations sont faites suggérant la survenue d'un trouble significatif de la fonction hépatique, le traitement avec des produits contenant de l'érythromycine doit être interrompu.

La survenue d'une colite pseudomembraneuse a occasionnellement signalée en association avec le traitement par l'érythromycine. Il est donc important d'envisager ce diagnostic si une diarrhée apparaît chez les patients qui reçoivent de l'érythromycine. Des cas peu sévères de colite peuvent répondre à la seule interruption de la prise du médicament. Les cas sévères à modérer doivent être pris en charge avec une supplémentation en liquides, électrolytes et protéines, selon les indications. Si la colite n'est pas soulagée par l'arrêt de l'administration d'érythromycine ou quand la colite est sévère, il faut envisager l'administration de vancomycine ou d'un autre traitement adapté. Les autres causes possibles de colite doivent également être recherchées.

PRÉCAUTIONS

Des cas de troubles de la fonction hépatique, avec ou sans jaunisse, survenant chez des patients recevant des produits contenant de l'érythromycine, ont été rapportés. Si des constatations sont faites suggérant la survenue d'un trouble significatif de la fonction hépatique, le traitement avec des produits contenant de l'érythromycine doit être interrompu.

Utilisation prolongée ou répétée d'érythromycine peut entraîner la prolifération de bactéries ou de mycoses et de germes résistants qui étaient initialement sensibles à l'érythromycine. En cas de survenue d'une surinfection, érythromycine doit être interrompue et un traitement adapté instauré.

Dans la mesure où l'érythromycine est principalement excrétée par le foie, il y a lieu de faire preuve de prudence lorsque l'érythromycine est administrée à des patients présentant une altération de la fonction hépatique.

Interactions médicamenteuses

Les données récentes issues d'études de l'érythromycine chez des patients révèlent que son utilisation chez les patients recevant de fortes doses de théophylline peut-être associée à une augmentation de la concentration sérique de théophylline et une possible toxicité de cette dernière. En cas de toxicité de la théophylline et/ou de concentrations sériques élevées de théophylline, la posologie de la théophylline doit être réduite aussi longtemps que le patient reçoit un traitement concomitant par érythromycine.

L'érythromycine doit être utilisée avec prudence si elle est administrée de façon concomitante avec les médicaments suivants :

- **Lincomycine**
- **Clindamycine**
- **Chloramphénicol**

Des études in vitro ont montré que les sites de liaison de l'érythromycine, de la lincomycine, de la clindamycine et du chloramphénicol se recoupent et il peut en résulter une inhibition compétitive.

- **Carbamazépine**
- **Digoxine**

L'administration concomitante d'érythromycine et de carbamazépine ou de digoxine pourrait aboutir à une augmentation des concentrations plasmatiques de ces derniers, responsable de toxicité chez certains patients.

- **Anticoagulants oraux**

Les rapports publiés indiquent qu'il y a lieu de faire preuve de prudence quand certains antibiotiques, dont l'érythromycine, et les anticoagulants oraux sont utilisés de façon concomitante, car il pourrait y avoir un allongement du temps de prothrombine.

- **Ergotamine**

Des rapports indiquent que des réactions ischémiques peuvent survenir lorsque de l'érythromycine est administrée en même temps que des médicaments contenant de l'ergotamine.

- **Cyclosporine**

Il a été signalé une possible augmentation de la concentration plasmatique de cyclosporine en cas d'administration concomitante avec l'érythromycine.

Grossesse

L'innocuité de l'utilisation de l'érythromycine au cours de la grossesse n'a pas été établie. L'érythromycine traverse la barrière placentaire.

Allaitement

L'innocuité de l'utilisation de l'érythromycine au cours de l'allaitement n'a pas été établie. L'érythromycine est excrétée dans le lait maternel.

Nouveau-nés

L'innocuité de l'utilisation de l'érythromycine chez les nouveau-nés n'a pas été établie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Troubles digestifs : crampes et gêne abdominales. Des nausées, vomissements et diarrhées sont également observés, mais avec une fréquence moindre. La survenue d'une colite

pseudomembraneuse a été parfois signalée en association avec un traitement par l'érythromycine (voir la rubrique **AVERTISSEMENTS**).

Des réactions allergiques : Urticaire, éruption cutanée légère et anaphylaxie.

Divers : Au cours d'un traitement prolongé ou répété, il existe un risque de prolifération de bactéries ou mycoses et germes résistants qui étaient initialement sensibles à l'érythromycine (par exemple, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*). En cas de survenue de telles infections, l'érythromycine doit être arrêtée et un traitement adapté doit être instauré.

De façon occasionnelle, certains rapports ont décrit une perte réversible de l'audition survenant principalement chez les patients insuffisants rénaux et chez des patients recevant de fortes doses d'érythromycine.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSAGE

Surdosage :

Symptômes : Une gêne abdominale, des nausées ou de la diarrhée peuvent survenir avec des doses supérieures à 2 g/jour.

Traitement : Il n'y a pas de traitement spécifique du surdosage. L'érythromycine doit être interrompue et un lavage gastrique doit être envisagé; le traitement doit, par ailleurs, être symptomatique.

L'érythromycine n'est pas éliminée par dialyse péritonéale ou hémodialyse.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

PRÉPARATIONS ORALES :

Posologie :

Adultes :

Infections des voies aériennes hautes et basses, de la peau et des tissus mous : Une posologie thérapeutique de l'érythromycine orale doit être administrée pendant au moins 10 jours. La dose recommandée est de 1 g/jour, administrée en 2, 3 ou 4 prises par jour en fonction de la préparation d'érythromycine choisie. Des doses plus fortes peuvent être envisagées en cas d'infection grave; néanmoins, aucune des prises ne doit dépasser 1 g.

Syphilis primaire : 2 g par jour, administrés en plusieurs doses (au choix, deux, trois ou quatre fois par jour) en fonction de la préparation d'érythromycine choisie pendant 10 à 15 jours.

Coqueluche : Bien que la posologie optimale et la durée de traitement n'aient pas été déterminées, les doses d'érythromycine utilisées dans les études cliniques publiées étaient de 40 à 50 mg/kg/jour, administrés en plusieurs prises pendant 5 à 6 jours.

Maladie du légionnaire : Bien que la posologie optimale n'ait pas été déterminée, les doses utilisées dans les études cliniques publiées étaient de 1 à 4 g par jour, administrés en plusieurs prises.

Prophylaxie : Pour la prophylaxie de l'endocardite bactérienne due aux streptocoques alpha hémolytiques chez les patients allergiques à la pénicilline et présentant une valvulopathie cardiaque, au cours de procédures dentaires ou chirurgicales sur les voies aériennes hautes, la posologie adulte est de 1 g par voie orale une heure avant la procédure, puis de 500 mg par voie orale six heures plus tard. Pour une prophylaxie permanente contre les récurrences d'infection streptococciques chez les personnes ayant des antécédents de rhumatisme articulaire aigu (maladie cardiaque rhumatismale), la posologie est de 250 mg, deux fois par jour.

Enfants:

Prophylaxie : Pour la prophylaxie de l'endocardite bactérienne due aux streptocoques alpha hémolytiques chez les patients allergiques à la pénicilline et présentant une valvulopathie cardiaque, au cours de procédures dentaires ou chirurgicales sur les voies aériennes hautes, la posologie pédiatrique est de 20 mg/kg (maximum 1 g) 1 heure avant la procédure, puis de 10 mg/kg (maximum 500 mg) six heures plus tard.

Administration :

Adultes :

Une dose thérapeutique d'érythromycine par voie orale doit être administrée pendant au moins 10 jours en prises également réparties, deux, trois ou quatre fois par jour.

EES 600 Comprimés à 600 mg :

600 mg trois fois par jour, pendant ou en dehors des repas. Cependant, les concentrations sanguines maximum sont obtenues lorsque les comprimés d'EES 600 Comprimés à 600 mg sont pris immédiatement après les repas.

Enfants :

L'âge, le poids et la gravité de l'infection sont des facteurs importants pour la détermination de la posologie adaptée. La posologie recommandée est de 30 à 50 mg/kg/jour, en plusieurs prises.

Infections à chlamydias :

Les « Lignes directrices canadiennes sur les infections transmissibles sexuellement chez les nouveau-nés, enfants, adolescents et adultes » de 1988 recommandent les doses suivantes d'érythromycine :

1. Conjonctivite et pneumonie chez les nouveau-nés et nourrissons : 40 mg/kg/jour en quatre prises pendant au moins 14 jours.

REMARQUE : Un traitement topique seul de la conjonctivite n'est PAS adapté.

2. Infection urétrale, endocervicale ou rectale non compliquée :

a) Enfants âgés de moins de 9 ans : 40 mg/kg/jour par voie orale en quatre prises (jusqu'à un maximum de 500 mg quatre fois par jour pendant 7 jours).

b) Enfants de plus de 9 ans, en cas de contre-indication ou d'intolérance aux tétracyclines ou à la doxycycline : 40 mg/kg/jour par voie orale en quatre prises (jusqu'à un maximum de 500 mg quatre fois par jour pendant 7 jours).

c) Femmes enceintes ou qui allaitent : 500 mg par voie orale quatre fois par jour pendant 7 jours ou 250 mg par voie orale quatre fois par jour pendant 14 jours si la dose plus élevée n'est pas tolérée.

d) Adolescents et adultes, en cas de contre-indication ou d'intolérance aux tétracyclines ou à la doxycycline : 500 mg quatre fois par jour pendant 7 jours.

3. Infection compliquée : La durée du traitement doit être d'au moins 10 jours.

Comme pour toutes les maladies transmises sexuellement, des cultures de suivi après la fin du traitement sont recommandées afin d'évaluer la réponse microbiologique.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

BIOCHIMIE

Noms commerciaux :

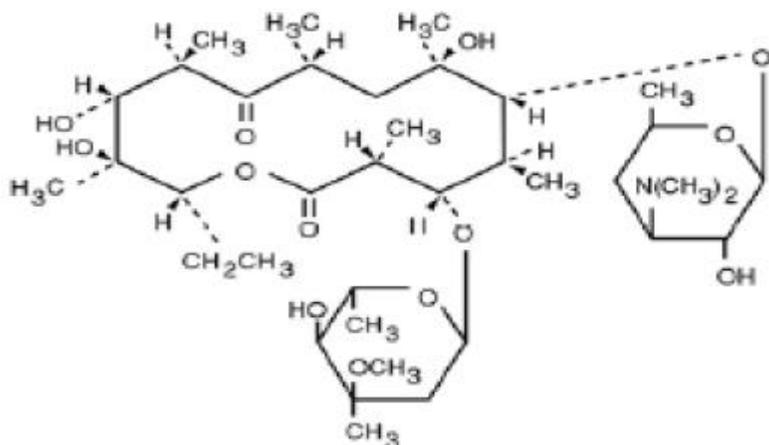
1. EES 600 Comprimés à 600 mg

N°	Dénomination commune	Formule moléculaire	Poids moléculaire
1.	Comprimés d'éthylsuccinate d'érythromycine USP	C ₄₃ H ₇₅ NO ₁₆	862,06

Nom chimique (érythromycine base libre) :

(3R*,4S*,5S*,6R*,7R*,9R*,11R*,12R*,13S*,14R*)-4-[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- α -L-ribo-hexopyranosyl)-oxy]-14-éthyl-7,12,13-trihydroxy-3,5,7,9,11,13-hexaméthyl-6-[[3,4,6-tridéoxy-3-(diméthylamino)- β -D-xylo-hexopyranosyl]oxy] oxacyclotétradecane-2,10-dione.

Formule développée :



Description :

L'érythromycine est produite par une souche de *Streptomyces erythraeus* et appartient à la famille des antibiotiques macrolides. C'est une substance basique qui forme facilement des sels avec des acides. Son aspect est celui de cristaux ou d'une poudre hygroscopique au goût amer, blanc ou légèrement jaune, sans odeur ou quasiment sans odeur. Elle est librement soluble dans le méthanol, l'éthanol, l'acétone et le chloroforme. Elle est soluble dans l'eau, à une concentration de 2 mg/mL. Son point de fusion est à 135-140 °C.

L'éthylsuccinate d'érythromycine et un ester d'érythromycine, soluble dans la plupart des solvants organiques, mais peu soluble dans l'eau.

Composition :

Les comprimés d'EES 600 Comprimés à 600 mg contiennent de l'éthylsuccinate d'érythromycine (exprimée sous forme de base libre).

Préparations orales :

Les comprimés EES 600 Comprimés à 600 mg (comprimés d'éthylsuccinate d'érythromycine USP) sont présentés sous forme de comprimés pelliculés contenant 600 mg d'érythromycine.

MICROBIOLOGIE

De nombreuses souches de *Hemophilus influenzae* sont résistantes à l'érythromycine en monothérapie.

Des staphylocoques résistants à l'érythromycine peuvent apparaître au cours d'un traitement par érythromycine. Des cultures et des antibiogrammes doivent être réalisés avant et pendant le traitement.

L'érythromycine est habituellement bactériostatique mais peut devenir bactéricide à des concentrations élevées. L'activité bactéricide est plus importante contre un petit nombre de germes se divisant rapidement et elle augmente de façon marquée lorsque le pH du milieu est relevé et dépasse la plage de pH 5,5 à 8,5.

L'activité in vitro activité de l'érythromycine contre divers micro-organismes est présentée dans le Tableau 1.

Tests de sensibilité :

Le test de sensibilité standard à disque unique (utilisant un disque d'érythromycine de 15 µg) et le test de sensibilité en dilution doivent être interprétés en fonction des critères du Tableau 2.

Tableau 2 :
Critères d'interprétation du test de sensibilité standard à disque unique et du test de sensibilité en dilution

	Diamètre de la zone (mm)	CMI approximative Corrélat (mg/L)
Sensible	≥ 18	≤ 2
Intermédiaire*	14-17	-
Résistant	≤ 13	≥ 8

* Indique que les résultats du test sont douteux; en conséquence, les tests de dilution peuvent être indiqués.

N.B. : Ces critères et la définition sont conformes à l'Order Code M2A3 du NCCLS (actuellement CLSI).

Les limites de contrôle pour le suivi des tests de sensibilité à l'érythromycine sont fournies dans le Tableau 3.

Tableau 3 :
Limites de contrôle pour le suivi des tests de sensibilité à l'érythromycine

	Diamètre de la zone (mm)	CMI (mg/L)
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	22-30	0,12 – 0,50
<i>S. faecalis</i> ATCC 29212		1,0 – 4,0

PHARMACOLOGIE

L'érythromycine base et ses sels, administrés par voie orale, sont absorbés sous forme biologiquement active. Des variations inter-individuelles significatives de l'absorption de l'érythromycine ont été observées et certains patients n'atteignent pas les concentrations sériques maximum.

L'érythromycine est largement liée aux protéines plasmatiques (à plus de 70 %).

En présence d'une fonction hépatique normale, l'érythromycine est concentrée dans le foie et est excrétée avec la bile; l'effet d'un dysfonctionnement hépatique sur l'excrétion biliaire de l'érythromycine n'est pas connu.

De 12 à 15 % de l'érythromycine administrée par voie intraveineuse sont excrétés sous forme active dans l'urine. Après administration par voie orale, moins de 5 % de la dose administrée peuvent être retrouvés sous forme active dans l'urine.

Pharmacocinétique :

Administration par voie orale :

Les paramètres pharmacocinétiques représentatifs de l'érythromycine (C_{max}, T_{max} et ASC, avec les écarts-types) provenant des études utilisant différentes préparations d'érythromycine sont présentés dans le Tableau 4. Compte tenu des grandes variations interindividuelles, l'attention doit être attirée sur le fait qu'il n'est pas possible d'établir des comparaisons entre les différentes études et entre les différents dérivés de l'érythromycine.

Tableau 4 :

Informations démographiques et paramètres pharmacocinétiques moyens (±é.t.) concernant les dérivés d'érythromycine administrés en dose unique en l'absence de nourriture.

VARIABLE	DÉRIVÉS D'ÉRYTHROMYCINE					
	ERYTHROID* (comprimés d'érythromycine USP)	ERY-TAB* (comprimés d'érythromycine à libération retardée USP)	ERYTHROMY CIN (gélules à libération retardée USP)	PCE* (comprimés d'érythromycine recouvert de particules)	ERYTHROCIN (comprimés de stéarate d'érythromycine USP)	EES (comprimés d'éthylsuccinate d'érythromycine USP)
Nb. de patients de sexe masculin	22	24	23 ¹	24	20	20
Âge (années)		26,7 ± 5,7	36 ± 8	25 ± 5	23,4	23,4
Poids (kg)	-	76,7 ± 8,6	71,8 ± 10,9	73 ± 6,9	72,5	72,5
Dose (mg)	250	500	250	333	500	600
C _{max} (mg/L)	0,93 ± 0,58	1,68 ± 1,12	1,15 ± 0,81	1,52 ± 0,86	1,80 ± 1,02	1,03 ± 0,62
C _{max} /100 mg ²	0,37	0,34	0,46	0,46	0,36	0,17
T _{max} (h)	2	4	2,6	3	1,7	1,2
ASC mg x h/L	2,06 ± 1,23 ³	6,06 ± 2,46 ⁴	3,48 ± 1,75 ⁴	4,24 ± 2,56 ⁴	4,18 ± 1,77 ⁵	2,28 ± 1,28 ⁵
ASC/100 mg ²	0,82	1,21	1,39	1,27	0,84	0,38

1. 12 hommes et 11 femmes

2. C_{max} /100 mg = C_{max} x 100 mg/dose, ASC / 100 mg = ASC x 100 mg/dose

3. ASC_{0-6 h}

4. ASC_{0-12 h}

5. ASC_{0-8 h}

Des comprimés d'EES 600 Comprimés à 600 mg (éthylsuccinate d'érythromycine, 600 mg) ont été administrés par voie orale à 20 volontaires adultes masculins (âge moyen = 23,4 ans et poids moyen = 72,5 kg) à jeun et non à jeun dans une étude à plan croisé. La C_{max} moyenne à jeun (mg/L), la T_{max} (h) et l' ASC_{0-8h} (mg/h/L) ont été, respectivement, de 1,03, 1,2 et 2,28 (voir le Tableau 4). La C_{max} moyenne non à jeun (mg/L), la T_{max} (h) et l' ASC_{0-8h} (mg/h/L) non à jeun ont été, respectivement, de 1,17, 1,3 et 2,72.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë :

La toxicité aiguë de l'érythromycine administrée par différentes voies a été étudiée sur des souris et des rats (voir le Tableau 5, ci-dessous).

Tableau 5:
Valeurs de la DL50 aiguë de l'érythromycine

Valeur de la DL50 en mg/kg		
Voie d'administration	SOURIS	RATS
IV	426	209
IM	394	-
Orale	3112	9227

Toxicité chronique :

Une étude de la toxicité chronique avec de l'érythromycine base a été réalisée sur des chiens et des rats. Les chiens ont reçu des doses pouvant aller jusqu'à 100 mg/kg/jour pendant une durée pouvant atteindre 90 semaines. Les rats ont reçu jusqu'à 4 g/kg/jour pendant une durée pouvant atteindre 85 semaines.

L'analyse des signes cliniques et symptômes, des courbes de poids, des valeurs des tests de laboratoire clinique, ainsi que les constatations macroscopiques et microscopiques n'ont mis en évidence aucune toxicité due à l'action du médicament chez les rats et chiens aux niveaux de doses indiqués.

Études de tératogénicité :

Aucune donnée probante de tératogénicité ou d'autres effets indésirables sur la reproduction chez les rats femelles nourris avec de l'érythromycine base (jusqu'à 0,25 % de leur régime alimentaire) avant et pendant l'accouplement, au cours de la gestation et pendant le sevrage de deux portées successives.

RÉFÉRENCES :

1. Bannatyne RM, Cheung R. Antimicrobial susceptibility of *Bordetella pertussis* strains isolated from 1960-1981. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21: 666-667.
2. Bass JW, Kienk EL, Kotheimer JB, Linnemann CC, Smith MHD. Antimicrobial treatment of pertussis. *J Pediatr* 1969; 75: 768-781.
3. Coyne TC, Shum S, Chun AHC, Jeanson L, Shirkey HC. Bioavailability of Erythromycin Ethylsuccinate in Pediatric Patients. *J Clin Pharmacol* 1978; 194-202.
4. Edelstein PH, Meyer RD. Legionnaires' Disease - a review. *Chest* 1984; 85: 114-120.
5. Edelstein PH, Meyer RD. Susceptibility of *Legionella pneumophila* to twenty antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 18: 403-408.
6. Fiessinger HM, Raufft J. Vascular complications of certain medications: iatrogenic ergotism - role of triacetyl oleandomycin and erythromycin. *J Vasc Diseases* 1978; 3: 261-263.
7. Forfar JO, Maccabe AF. Erythromycin: a review. *Antibiot Chemother* 1957; 4: 115-157.
8. Frascini F, Avallon R, Copponi V, Fumagalli G, Mandler F, Scaglione F, Scarpazza G. Bactericidal action of an average dose of erythromycin in the bronchi. *Curr Med Res Opin* 1979; 6: 111-117.
9. Gregory D, Zeleznik D, Harnisch JP, Counts GW. Activity of penicillin, erythromycin, and cephalosporine against isolates of *Corynebacterium diphtheriae* from cutaneous lesions. *J Antimicrob Chemother* 1979; 5: 479-481.
10. Hourmant M, LeBigot JF, Vernillet L, Sagniez G, Remi JP, Soulillou. Coadministration of Erythromycin Results in an Increase of Blood Cyclosporine to Toxic Levels. *Transplant Proc* 1985; 17: 2723-2727.
11. Jackson FW. Effectiveness of erythromycin in a variety of infections: a study of 100 patients. *Curr Ther Res* 1966; 8: 607-613.
12. Lacey RW. Lack of evidence for mutation to erythromycin resistance in clinical strains of *Staphylococcus aureus*. *J Clin Pathol* 1977; 30: 602-605.
13. Ludden TM. Pharmacokinetic interactions of the macrolide antibiotics. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10: 63-79.
14. Miller MF, Martin JR, Johnson P, Ulrich JT, Rdzok EJ, Billing P. Erythromycin uptake and accumulation by human polymorphonuclear leukocytes and efficacy of erythromycin in killing ingested *Legionella pneumophila*. *J Infect Dis* 1984; 149: 714-718.

15. Neonatal Deaths Associated With Use of Benzyl Alcohol. MMWR 1982; 31: 290-291.
16. Rash JR, Mogabgab WJ. Therapeutic effect of erythromycin on *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. Antimicrob Agents Chemother 1965; 693-699.
17. Romansky MJ, Nasou JP, Davis DS, Ritts RE Jr. Clinical spectrum of erythromycin as evaluated in two hundred sixty patients. JAMA 1957; 164: 1197-1204.
18. Sande MA, Mandell GL. Antimicrobial agents; antifungal and antiviral agents. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, eds. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Sixth edition, New York, Macmillan Publishing Company 1980; 1222-1248.
19. Sell SH, Wilson DA, Stamm JM, Chazen EM. Treatment of otitis media caused by *Hemophilus influenzae*: evaluation of three antimicrobial regimens. South Med J 1978; 71: 1493-1497.
20. Simon C, Clasen I. Sputum levels of erythromycin after single and repeated oral administration in adult patients with bronchitis. Curr Med Res Opin 1978; 5 Supp 2: 19-22.
21. Washington H JA, Wilson WR. Erythromycin: A Microbial and Clinical Perspective After 30 years of Clinical Use. Mayo Clin Proc 1985; 60: 189-203 and 271-278.
22. Wiersum J, Pugliese W, Mesches D, Henriquez C. A comparison of erythromycin and methacycline in the treatment of common bacterial infections. Curr Ther Res 1969; 11: 156-164.
23. Wollmer P, Rhodes CG, Pike VW, Silvester DJ, Pride NB, Sanders A, Palmer AJ, Liss RH. Measurement of pulmonary erythromycin concentration in patients with lobar pneumonia by means of position tomography. Lancet 1982; 2: 1361-1364.