

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DOXY 200, 200 mg comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 200 mg de doxycycline sous forme de monohydrate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés sécables ronds jaune olive.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La doxycycline est indiquée chez les adultes, adolescents et enfants âgés de plus de 8 ans dans le traitement des infections provoquées par des pathogènes sensibles. Il convient de tenir compte de la prévalence élevée de résistance de certains germes pathogènes : voir rubrique 5.1.

- Infections des voies respiratoires : pneumonie atypique provoquée par *Mycoplasma pneumoniae*
- Infections de l'appareil urogénital :
 - urétrite/cervicite non compliquée provoquée par *Chlamydia trachomatis*
 - épидидymo-orchite provoquée par *Chlamydia trachomatis*
 - syphilis en cas d'allergie à la pénicilline
 - lymphogranuloma venereum
 - affection pelvienne aiguë
- Typhus exanthématique
- Infections gastro-intestinales : traitement adjuvant du choléra
- Arthrite de Lyme de stade I (y compris la forme cutanée ou erythema migrans)
- Leptospirose
- Acnés vulgaires papulo-pustuleuses
- Traitement et prophylaxie du paludisme

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes

- Infections des voies respiratoires : 200 mg le premier jour (en une seule prise, ou en 2 x 100 mg en respectant 12 heures d'intervalle) ; ensuite, la dose d'entretien est de 100 mg par jour pendant 5 à 10 jours
- Urétrite/cervicite due à *Chlamydia trachomatis* : 2 x 100 mg par jour, pendant 7 jours
- Epididymo-orchite due à *Chlamydia trachomatis* : 2 x 100 mg par jour, pendant 10 jours
- Syphilis primaire et secondaire : 2 x 100 mg par jour, pendant 14 jours

- Lymphogranulomatose vénérienne : 2 x 100 mg par jour, pendant 21 jours
- Affection pelvienne aiguë : 2 x 100 mg par jour, pendant 10 jours. Toujours en association avec un antibiotique actif contre *N. gonorrhoeae*, les bactéries anaérobies, les bactéries Gram négatif anaérobies facultatives et les streptocoques.
- Typhus exanthématique : dose unique de 100 mg ou 200 mg
- Traitement adjuvant du choléra : une fois 300 mg
- Arthrite de Lyme de stade I (y compris la forme cutanée de l'érythème migrant) : 100 à 200 mg par jour, pendant 10 à 20 jours
- Leptospirose : 2 x 100 mg par jour, pendant 7 jours
- Acnés vulgaires papulo-pustuleuses : 50 mg par jour, jusqu'à 12 semaines.
- Traitement du paludisme induit par *P. falciparum* dans les régions comportant des souches résistantes à la chloroquine : 200 mg par jour (en une seule prise ou en 2 x 100 mg avec 12 heures d'intervalle) pendant au moins 7 jours. Il faut toujours associer un schizonticide à effet rapide.
- Prophylaxie du paludisme : uniquement dans les régions où sévissent des souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine, en cas d'intolérance à la méfloquine ou à l'association atovaquone/proguanil ou en cas de contre-indication de ces dernières, ainsi que lors de voyages de courte durée (< 4 mois). La dose est de 100 mg par jour. La prophylaxie débute 1 à 2 jours avant le départ, se poursuit pendant le séjour (de moins de 4 mois) et jusqu'à 4 semaines après avoir quitté la région touchée par le paludisme.

Enfants âgés entre 8 et 12 ans (voir rubrique 4.4)

L'utilisation de la doxycycline pour le traitement des infections aiguës chez les enfants âgés entre 8 et 12 ans doit être soigneusement justifiée dans les situations où d'autres médicaments ne sont pas disponibles, ne sont pas susceptibles d'être efficaces ou sont contre-indiqués.

Pour les enfants de 45 kg ou moins – Dose initiale :

- Traitement des infections aiguës : 4,4 mg/kg (soit en une seule prise, soit en deux prises fractionnées) avec une dose d'entretien de 2,2 mg/kg (soit en une seule prise, soit en deux prise fractionnées). Dans le traitement des infections plus graves, une dose maximale de 4,4 mg/kg doit être administrée tout au long du traitement.
- Traitement du paludisme : 4 mg/kg (en une seule prise ou à répartir sur deux prises à 12 heures d'intervalle) le premier jour, suivis d'une dose de 2 mg/kg (en une seule prise ou à répartir sur deux prises) pendant 6 jours au moins. La doxycycline doit toujours être associée à un schizonticide à action rapide. Prophylaxie du paludisme : 2 mg/kg une fois par jour. La prophylaxie commence 1 à 2 jours avant le départ, elle continue pendant le séjour (moins de 4 mois) et jusqu'à 4 semaines après avoir quitté la région impaludée.

Pour les enfants de plus de 45 kg - Dose administrée aux adultes doit être utilisée pour le traitement des infections aiguës et pour le traitement et la prophylaxie du paludisme.

Enfants âgés de moins de 8 ans

La doxycycline ne devrait pas être utilisée chez les enfants de moins de 8 ans en raison du risque de décoloration des dents (voir rubrique 4.4 et 4.8).

Posologie en cas d'atteinte de la fonction rénale :

Aucune réduction de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une atteinte de la fonction rénale.

Les études à ce jour indiquent que l'administration de doxycycline aux doses habituellement recommandées n'entraîne aucune accumulation excessive de cet antibiotique chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Utilisation chez les patients dialysés :

L'hémodialyse et la dialyse péritonéale ne modifient pas la demi-vie sérique de la doxycycline.

Posologie en cas d'atteinte de la fonction du foie :

La doxycycline doit être administrée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Afin de réduire le risque d'irritation et d'ulcération de l'œsophage, l'administration d'une quantité adéquate de liquide (100 ml ou un demi-verre) avec les formes comprimés ou capsules des médicaments de la classe des tétracyclines est recommandée. Il faut attendre au moins 30 minutes avant de se coucher.

En cas d'irritation gastrique, il est possible d'utiliser du lait ou de la nourriture sans que cela n'altère l'absorption du médicament. Les études ont montré que la prise simultanée de nourriture n'influence pas de façon significative l'absorption de la doxycycline. Le lait et les produits laitiers semblent moins influencer l'absorption de la doxycycline orale que l'absorption de la tétracycline.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à une tétracycline quelle qu'elle soit ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Lésion œsophagienne préexistante.
- Sauf avis contraire du médecin, Doxy 200 ne sera pas administré à des enfants de moins de 8 ans, aux femmes enceintes ou qui allaitent.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des effets indésirables au niveau de l'œsophage (œsophagite et ulcération), parfois graves, ont été rapportés avec la doxycycline. Les patients doivent prendre le médicament avec un volume suffisant de liquide et attendre 30 minutes après la prise avant de se coucher (voir rubrique « 4.2 Posologie et mode d'administration »). Si des symptômes tels que dysphagie ou douleur rétrosternale surviennent, il faut envisager l'arrêt du médicament et rechercher l'origine des symptômes. La prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents de reflux œsophagien.

Des cas de colite pseudomembraneuse ont été observés avec la quasi-totalité des antibiotiques, dont la doxycycline ; certains cas étaient de sévérité légère, mais d'autres ont été jusqu'à menacer le pronostic vital. Les symptômes éventuels sont les suivants : diarrhée aqueuse abondante (parfois sanglante), douleurs et crampes abdominales intenses, nausées, déshydratation, fièvre. En l'absence de traitement, ces symptômes peuvent évoluer en péritonite, choc et mégacolon toxique.

Une colite associée à l'antibiothérapie peut survenir pendant le traitement par doxycycline ou dans les 2 mois qui suivent celui-ci. L'usage d'inhibiteurs du péristaltisme intestinal est

contre-indiqué. Une anamnèse minutieuse s'impose pour établir le lien entre l'antibiothérapie et la survenue de la diarrhée.

L'administration d'antibiotiques peut occasionnellement favoriser la multiplication de micro-organismes non sensibles, y compris de champignons, tels que *Candida*. Les symptômes peuvent inclure de fréquents épisodes de vaginite, un écoulement vaginal ou des démangeaisons. Si une surinfection à pathogènes opportunistes se produit, le traitement sera arrêté et remplacé par une thérapeutique appropriée.

L'effet anti-anabolique des tétracyclines risque d'entraîner une élévation de l'azote uréique dans le sang. L'expérience clinique à ce jour indique que ce phénomène n'est pas à craindre avec la doxycycline chez les insuffisants rénaux.

La DOXY 200 doit être administrée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. De rares cas de dysfonction hépatique ont été signalés ; ils étaient dus à l'administration orale et parentérale de tétracyclines, y compris la doxycycline.

Dans le traitement au long cours, les fonctions organiques seront régulièrement vérifiées par des épreuves de biologie clinique, notamment des tests des fonctions hématopoïétique, rénale et hépatique.

Certains sujets traités par les tétracyclines, y compris la doxycycline, ont présenté une photosensibilité se manifestant par une exagération des réactions épidermiques au rayonnement solaire. Le risque de phototoxicité est potentiellement plus élevé chez l'individu sous traitement prolongé (prophylaxie de la malaria, traitement de l'acné), surtout si l'intensité de la lumière est plus élevée, comme dans les pays tropicaux. L'utilisation d'une crème solaire ou d'un écran total doit être envisagée. Les patients susceptibles d'être exposés à la lumière solaire ou aux rayons ultraviolets directs doivent être avertis de l'apparition possible d'une telle réaction avec les tétracyclines. Dès les premiers signes d'érythème cutané, le traitement doit être arrêté.

Le traitement d'une maladie vénérienne requière des procédures de diagnostic appropriées. Les patients sous doxycycline pour le traitement d'une maladie sexuellement transmissible courent encore le risque de contracter d'autres infections sexuellement transmissibles. Une gestion adéquate et un suivi des patients sont recommandés.

Bien que la doxycycline ne se dégrade pas en dérivés épi-anhydro toxiques comme cela a été signalé pour d'autres tétracyclines, l'utilisation de comprimés périmés est à proscrire.

La DOXY 200 doit être administrée avec prudence chez les patients soumis à une anesthésie au méthoxyflurane (voir rubrique 4.5).

Les tétracyclines peuvent exacerber un lupus érythémateux disséminé (LED).

En raison d'un risque de blocage neuromusculaire faible, il convient de faire preuve de prudence en cas d'administration de tétracyclines à des patients atteints de myasthénie grave.

Certains patients atteints d'infections à spirochètes peuvent faire l'expérience d'une réaction de Jarisch-Herxheimer peu de temps après l'instauration d'un traitement par doxycycline. Il convient de rassurer les patients en les informant qu'il s'agit d'une conséquence

habituellement spontanément résolutive d'un traitement par antibiotique des infections à spirochète.

Population pédiatrique

Comme les autres tétracyclines, la doxycycline forme un complexe calcique stable dans tout tissu osseux en voie de formation. On a observé un ralentissement de la croissance du péroné chez les prématurés recevant de la tétracycline par voie orale à raison de 25 mg/kg toutes les 6 heures. Cette réaction s'est montrée réversible dès l'arrêt de la médication.

L'administration de médicaments du groupe des tétracyclines durant la période de formation des dents (à partir de la deuxième moitié de la grossesse, période néonatale et enfance jusqu'à 8 ans) pourrait provoquer une modification irréversible de la teinte des dents (jaunâtre, grisâtre, brunâtre). Cet effet indésirable est plus fréquent en cas d'administration à long terme, bien qu'il ait été observé à la suite de traitements répétés à court terme. Une hypoplasie de l'email a également été signalée.

N'utiliser la doxycycline chez les enfants de moins de 8 ans que si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques dans des conditions sévères ou mortelles (par exemple la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses), uniquement en l'absence de thérapies alternatives adéquates.

Bien que le risque de coloration permanente des dents soit rare chez les enfants âgés entre 8 et 12 ans, l'utilisation de la doxycycline doit être soigneusement justifiée dans les situations où d'autres médicaments ne sont pas disponibles, ne sont pas efficaces ou sont contre-indiqués.

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

Un allongement du temps de prothrombine a été signalé chez certains patients prenant de la warfarine et de la doxycycline. Une diminution de l'activité de la prothrombine plasmatique a été observée sous traitement par tétracyclines ; dès lors, il est parfois nécessaire, chez les patients traités par des anticoagulants coumariniques, de réduire la dose de ces derniers.

Les bactériostatiques étant susceptibles d'entraver l'action bactéricide des bêta-lactames, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante de doxycycline et de bêta-lactames.

Les antiacides contenant de l'aluminium, du calcium ou du magnésium, ou d'autres médicaments contenant ces cations ou d'autres (tels que le ranélate de strontium), de même que les sels de bismuth, diminuent l'absorption de la doxycycline et sont, de ce fait, contre-indiqués chez les patients traités simultanément par ce médicament.

De même, en cas de traitement concomitant par des préparations à base de fer, les prises de celle-ci et des comprimés de Doxy 200 doivent être séparées par des intervalles aussi longs que possibles.

La prise concomitante de phénytoïne, de barbituriques, de carbamazépine ou d'alcool diminue la demi-vie d'élimination de la doxycycline dont l'efficacité thérapeutique sera conservée pour autant qu'elle soit administrée deux fois par jour.

L'efficacité d'un traitement contraceptif par des œstroprogestatifs peut être diminuée par l'administration concomitante d'antibiotiques.

Une augmentation de la néphrotoxicité a été constatée chez certains patients recevant des tétracyclines et soumis à une anesthésie au méthoxyflurane.

L'isotrétinoïne ne peut être administrée en même temps qu'une tétracycline.

La prise concomitante de rifampicine peut diminuer la concentration sérique de la doxycycline et ainsi diminuer l'efficacité de la doxycycline.

La prise concomitante du méthotrexate peut augmenter le risque de toxicité du méthotrexate.

Interactions avec les tests de laboratoire :

L'interférence avec le test de fluorescence peut augmenter le risque de fausse élévation des taux de catécholamines urinaires.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Au sujet de l'utilisation de la doxycycline chez la femme enceinte, les données disponibles sont insuffisantes pour pouvoir apprécier son éventuelle nocivité.

La concentration sanguine observée chez le fœtus est de l'ordre de 30 % de concentration sanguine observée chez la mère.

Les tétracyclines pénètrent dans les os et les dents au cours de la croissance, ce qui peut provoquer un ralentissement réversible de la croissance osseuse, une coloration irréversible des dents et éventuellement un risque accru de caries.

Allaitement

Les tétracyclines se retrouvent dans le lait maternel après l'administration d'un de ces dérivés.

La concentration dans le lait maternel équivaut à environ 30 à 40 % de la concentration plasmatique chez la mère. La doxycycline ne doit pas être administrée durant l'allaitement.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Il n'existe pas d'élément suggérant une altération possible de ces aptitudes par Doxy 200.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients traités par des tétracyclines, et plus spécifiquement par la doxycycline. Ils ont été classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

CLASSE DE SYSTEME D'ORGANES	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Très rare ($< 1/10\ 000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique				Anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie		

				et éosinophilie		
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique (dont hypersensibilité, purpura de Schönlein-Henoch, angio-œdème, exacerbation de lupus érythémateux disséminé, dyspnée, maladie du sérum, œdème périphérique, urticaire)	Réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)		Réaction de Jarisch-Herxheimer (voir rubrique 4.4)
Affections endocriniennes				Modification de la teinte des glandes thyroïdes lors de l'examen au microscope (brun-noirâtre)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Anorexie	Hypoglycémie	
Affections du système nerveux		Maux de tête		Bombement des fontanelles chez le nouveau-né et hypertension intracrânienne bénigne chez l'adulte		
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Tintements d'oreilles		
Affections cardiaques		Péricardite, tachycardie				
Affections vasculaires		Hypotension		Bouffées congestives		
Affections du système gastro-intestinal		Nausées, vomissements	Dyspepsie (pyrosis/gastrite)	Pancréatite ^a , colite pseudomembraneuse, diarrhée à <i>C. difficile</i> , ulcérations œsophagiennes, œsophagite, entérocolite,		Décoloration des dents ^b

				lésions inflammatoires (avec surinfections par <i>Candida</i>) dans la région anogénitales, douleurs abdominales, diarrhées, dysphagie, glossite,		
Affections hépatobiliaires				Hépatotoxicité, dysfonction hépatique, hépatite		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réactions de photosensibilisation	Éruption cutanée, incluant des éruptions maculopapuleuse et érythémateuse.		Érythème polymorphe, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique, photo-onycholyse, nécrolyse épidermique toxique.		
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Arthralgie, myalgie		
Affection du rein et des voies urinaires				Augmentation de l'azote uréique du sang		
Affections des organes de reproduction et du sein		Prolifération de <i>Candida</i> , en particulier vaginite, écoulement vaginales et démangeaisons vaginales				

^a Cet effet indésirable a été signalé spontanément pendant la surveillance post-commercialisation et n'a pas été observé lors des essais cliniques. La fréquence a été calculée en utilisant la règle suivante : la limite supérieure de l'intervalle de confiance de 95 % de la fréquence est inférieure ou égale à $3/X$, X étant égale à 3833, le nombre de patients exposés lors des études cliniques et épidémiologiques.

^b Une décoloration réversible et superficielle des dents permanente a été rapportée avec l'utilisation de la doxycycline, mais la fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles.

Comme les autres tétracyclines, la doxycycline forme un complexe calcique stable dans les tissus osseux en formation. On a observé un ralentissement de la croissance du péroné chez les prématurés

recevant de la tétracycline à raison de 25 mg/kg toutes les 6 heures. Cet effet est réversible après l'arrêt de la médication (voir rubriques 4.4 et 4.6).

L'administration de médicaments appartenant à la classe des tétracyclines pendant la période de formation des dents (à partir du deuxième trimestre de la grossesse, pendant la période néonatale et chez l'enfant jusqu'à l'âge de 8 ans) pourrait provoquer une modification irréversible de la teinte des dents (jaunâtre, grisâtre, brunâtre). Cet effet indésirable est plus fréquent en cas d'administration prolongée, mais il a également été observé après des traitements répétés à court terme. Une hypoplasie de l'émail dentaire a également été signalée (voir rubrique 4.4 et 4.6).

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.

4.9 Surdosage

Prise en charge

En cas de surdosage, il faut arrêter la prise du médicament et l'on instaurera un traitement symptomatique avec mise en place d'une thérapeutique de soutien. La dialyse n'influence pas la demi-vie sérique du médicament et est dès lors sans utilité dans le traitement des surdosages.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

Le monohydrate de doxycycline est un antibiotique synthétisé à partir de l'oxytétracycline. Le nom chimique de cette poudre cristalline jaune pâle est alpha-6-désoxy-5-oxytétracycline.

La doxycycline possède un haut degré de liposolubilité et une faible affinité pour la liaison calcique. Elle est extrêmement stable dans le sérum humain normal.

La doxycycline n'est pas dégradée en une forme épianhydro.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibiotiques systémiques, code ATC : J01AA02

La doxycycline inhibe la synthèse protéinique se liant à la sous-unité 30S des ribosomes bactériens. Elle affecte également le mécanisme de synthèse pseudo-bactérien des plastides intracellulaires de certains protozoaires. La doxycycline est avant tout bactériostatique. Elle est active contre un large éventail de bactéries à Gram positif et à Gram négatif, y compris des bactéries atypiques et intracellulaires obligatoires (spirochètes, rickettsies, chlamydia, mollicutes) et certains protozoaires.

Résistance

La résistance aux tétracyclines est généralement due à la protection ribosomale (par la liaison au ribosome de protéines normalement soluble) et aux mécanismes d'efflux. L'inactivation des tétracyclines peut survenir dans certains organismes, tels que *Bacteroides* spp.

Seuils d'essai de sensibilité

Les seuils du *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST – version 5.0, 2015) pour les essais de sensibilité sont présentés ci-dessous.

Organismes	Seuils (CMI (mg/l))	
	Sensible (\leq S)	Résistant (R >)
<i>Staphylococcus</i> spp.	1	2
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	2

<i>Streptococcus groupes A, B, C, G</i>	1	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	1	2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	2
<i>Campylobacter jejuni et coli</i>	-- ¹	-- ¹

¹La tétracycline (S ≤ 2 mg/l ; R > 2 mg/l) peut être utilisée pour déterminer la sensibilité à la doxycycline.

Organismes	Seuils de diamètre de zone (mm)	
	Sensible (≤ S)	Résistant (R >)
<i>Staphylococcus spp.</i>	23	20
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-- ^A	-- ^A
<i>Streptococcus groupes A, B, C, G</i>	23	20
<i>Haemophilus influenzae</i>	-- ^A	-- ^A
<i>Moraxella catarrhalis</i>	-- ^A	-- ^A
<i>Campylobacter jejuni et coli</i>	-- ¹	-- ¹

^ALes isolats sensibles à la tétracycline (S ≤ 25 mm ; R > 22 mm) sont également sensibles à la doxycycline, mais certains isolats résistants à la tétracycline peuvent être sensibles à la doxycycline. Les isolats résistants à la tétracycline doivent être testés pour la sensibilité à la doxycycline à l'aide d'une méthode de détermination de la CMI.

¹La tétracycline (S ≥ 30 mm ; R < 30 mm) peut être utilisée pour déterminer la sensibilité à la doxycycline.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Le rapport entre l'aire sous la courbe concentration-temps du médicament en circulation (ASC) et la concentration minimale inhibitrice (CMI) du médicament pour l'organisme pathogène (ASC/CMI) est le paramètre qui présente la meilleure corrélation avec l'efficacité de la doxycycline.

Efficacité clinique contre des pathogènes spécifiques

L'efficacité a été démontrée lors d'études cliniques contre les pathogènes énumérés sous chaque indication sensibles à la doxycycline *in vitro*.

Infections des voies respiratoires

Microorganismes atypiques

- *Mycoplasma pneumoniae*

Microorganismes à Gram positif

- *Streptococcus pneumoniae*

Microorganismes à Gram négatif

- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella pneumoniae*

Infections génito-urinaires

Microorganismes atypiques

- *Chlamydia trachomatis*
- *Ureaplasma urealyticum*

Microorganismes à Gram négatif

- *Nisseria gonorrhoeae*
- *Treponema pallidum*

- *Haemophilus ducreyi*
- *Klebsiella granulomatis*

Microorganismes anaérobies à Gram négatif et à Gram positif

Infections dermatologiques

Microorganismes à Gram positif

- *Propionibacterium acnes*

Infection gastrointestinales

Microorganismes à Gram négatif

- *Vibrio cholera*

Infections à transmission vectorielle et zoonoses

Microorganismes à Gram négatif

- *Borrelia burgdorferi*
- *Leptospira* spp.

Rickettsies

Protozoaires

- *Plasmodium falciparum*

Activité antimicrobienne contre d'autres pathogènes pertinents

L'efficacité clinique n'a pas été établie contre les pathogènes suivants bien que des études *in vivo* suggèrent qu'ils seraient sensibles à la doxycycline en l'absence de mécanismes de résistance acquis.

Microorganismes à Gram positif

Staphylococcus spp.

Clostridium spp.

Microorganismes à Gram négatif

Brucella spp.

Autres microorganismes

Chlamydia spp.

Autres rickettsies

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

a.) Absorption

Après administration orale, la doxycycline est résorbée de façon quasi complète. Les études conduites jusqu'ici montrent que, contrairement aux autres tétracyclines, la résorption de la doxycycline n'est que peu influencée par la prise de nourriture. Le lait et les produits laitiers influencent moins l'absorption de la doxycycline orale que l'absorption de la tétracycline. Les tétracyclines forment des chélates biologiquement inactifs avec les métaux. Par conséquent, il convient d'éviter l'administration concomitante d'antiacides et de préparations à base de fer.

Lors de l'administration de la dose habituelle de 200 mg le premier jour, suivie de 100 mg par jour, les taux sériques de doxycycline varient entre 1,5 et 3 µg/ml. Des pics sériques moyens de 2,6 à 3,0 µg/ml sont observés 2 heures après l'administration. 24 heures, les concentrations sériques moyennes atteignent 1,5 µg/ml.

Le tableau ci-dessous indique les taux sériques moyens ($\mu\text{g/ml}$) après administration de respectivement :

- (1) 100 mg de doxycycline toutes les 12 heures le premier jour et ensuite 50 mg, toutes les 12 heures les jours suivants
- (2) 100 mg de doxycycline toutes les 12 heures le premier jour et ensuite 100 mg, toutes les 24 heures les jours suivants
- (3) 100 mg de doxycycline toutes les 12 heures

Dosage	Concentration sérique ($\mu\text{g/ml}$) après								
	1 h	2 h	8 h	12 h*	24 h*	48 h*	72 h*	96 h*	144 h*
(1)	1,346	1,440	1,061	0,876	1,250	1,124	N.D.	1,294	1,279
(2)	1,374	1,302	1,027	0,887	1,515	1,042	N.D.	0,711	0,714
(3)	1,413	1,107	0,936	1,005	1,831	N.D.	2,651	N.D.	2,519

*juste avant le dosage

N.D. : Non Disponible

b.) Distribution

La liaison protéique de la doxycycline à un pH 7,4 varie entre $89,1 \pm 3,3 \%$ ($n = 47$, méthode de dialyse) et $91,1 \pm 4,6 \%$ ($n = 16$, méthode d'ultracentrifugation). Après des administrations répétées, la demi-vie d'élimination de la doxycycline varie entre 18 et 22 heures.

Le volume de distribution en tant que pourcentage du poids corporel est de 158, soit 1,58 l/kg de poids corporel. Comme les autres tétracyclines, la doxycycline ne diffuse guère à travers la barrière hémato-encéphalique.

Après résorption, la doxycycline diffuse rapidement dans les tissus.

c.) Métabolisme

Habituellement, la doxycycline n'est pas métabolisée de façon significative. Toutefois, dans quelques cas où un inducteur enzymatique hépatiques a été administré simultanément, un raccourcissement de la demi-vie sérique a été constaté.

d.) Excrétion

La doxycycline est excrétée partiellement (environ 40 % de la dose résorbée) par les reins, sous forme inchangée. La partie non excrétée par les reins est présumée être excrétée par diffusion directe dans le lumen où la doxycycline est inactivée par formation d'un complexe avec les matières fécales. Bien que seulement un faible pourcentage de la dose administrée soit éliminé par la bile, les concentrations biliaires sont habituellement 5 à 10 fois supérieures aux concentrations sériques. Le taux d'élimination rénale de la doxycycline est d'environ 40 % en 72 heures quand la fonction rénale est normale (clairance de la créatinine d'environ 75 ml/min.).

Linéarité/non-linéarité

La doxycycline semble présenter une pharmacocinétique linéaire.

Atteinte rénale

Des études ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre la demi-vie sérique chez l'homme normal et celle chez l'insuffisant rénale grave. Chez le patient souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min.), ce taux d'élimination peut tomber à 1 à 5 % en 72 heures ; dans ce cas, l'excrétion intestinale devient prépondérante et assure ainsi l'élimination de la doxycycline.

L'hémodialyse ne modifie pas la demi-vie sérique de la doxycycline.

Atteinte hépatique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez des patients insuffisants hépatiques.

Personnes âgées

Il n'existe aucune donnée disponible sur les paramètres pharmacocinétiques chez les patients âgés.

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune étude à long terme n'a été réalisée sur des animaux pour évaluer le pouvoir carcinogène de la doxycycline. Toutefois, des signes d'activité oncogène ont été observés chez le rat lors d'études utilisant des antibiotiques similaires, à savoir l'oxytétracycline (tumeurs des surrénales et de l'hypophyse) et la minocycline (tumeurs de la thyroïde).

De même, bien que des études de mutagénicité n'aient pas été menées avec la doxycycline, des résultats positifs ont été enregistrés lors d'essais *in vitro* menés sur des cellules mammaires utilisant des antibiotiques similaires (tétracycline, oxytétracycline). L'administration orale de doxycycline à raison de 250 mg/kg/jour n'a pas eu d'effets apparents sur la fertilité des rates femelles. Aucune étude n'a été menée sur les effets possibles de la doxycycline sur la fertilité des rats mâles.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Amidon de maïs, cellulose microcristalline, parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217), lauryl sulfate de sodium - silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, talc.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
A conserver à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 8 comprimés en emballage préformé de PVC-Aluminium.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

Exphar sa
Zoning Industriel de Nivelles Sud - Zone 2
Avenue Thomas Edison 105
1402 Thines
Belgique
Tel +32 (0)67 68 84 05
Fax +32 (0)67 68 84 19

8. DISPENSATION

Vente sans ordonnance Vente sur ordonnance
Liste I

9. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT

Gracure Pharmaceuticals Ltd.
E-1105, Industrial Area
Phase-III, Bhiwadi, District Alwar
Rajasthan, Inde
Phone + 91 11259 207 48
Fax +91 11259 207 47

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2019