



## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**DOXY 50 mg, comprimé pelliculé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Hyclate de doxycycline..... 57,71 mg  
Quantité correspondante en doxycycline base ..... 50,00 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Elles procèdent à la fois de l'activité antibactérienne et des propriétés pharmacocinétiques de la doxycycline.

Elles tiennent compte à la fois de la situation de cet antibiotique dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles et des connaissances actualisées sur la résistance des espèces bactériennes.

Elles sont limitées aux infections suivantes :

- Brucellose.
- Pasteurelloses.
- Infections pulmonaires, génito-urinaires et ophtalmiques à Chlamydiae.
- Infections pulmonaires, génito-urinaires à mycoplasmes.
- Rickettsioses.
- Coxiella burnetii (fièvre Q).
- Gonococcie.

- Infections ORL et bronchopulmonaires à *Haemophilus influenzae*, en particulier exacerbations aiguës des bronchites chroniques.
- Tréponèmes (dans la syphilis, les tétracyclines ne sont indiquées qu'en cas d'allergie aux bêtalactamines).
- Spirochètes (maladie de Lyme, leptospirose).
- Choléra.
- Acné inflammatoire moyenne et sévère et composante inflammatoire des acnés mixtes.
- Parodontites agressives en complément du traitement mécanique local.
- Rosacée dans ses manifestations cutanées ou oculaires.
- Traitement prophylactique du paludisme du voyageur dans les zones d'endémie en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance à la méfloquine.

Situations particulières :

Traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif de la maladie du charbon.

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

## 4.2. Posologie et mode d'administration

### Posologie

#### **Adulte :**

- sujet de poids supérieur à 60 kg  
200 mg par jour en une prise
- sujet de poids inférieur à 60 kg  
200 mg le premier jour  
100 mg les jours suivants en une prise.

Cas particuliers :

- Gonococcies aiguës
  - o adulte de sexe masculin
    - § 300 mg le 1<sup>er</sup> jour (en deux prises), suivis de 200 mg par jour pendant 2 à 4 jours,
    - § ou un traitement minute de 500 mg ou de 2 doses de 300 mg administrées à 1 heure d'intervalle;
  - o adulte de sexe féminin
    - § 200 mg par jour.

- Syphilis primaire et secondaire

- 300 mg par jour en trois prises pendant au moins 10 jours.

- Urétrite non compliquée, endocervicite, rectite, dues à Chlamydia trachomatis

- 200 mg par jour pendant au moins 10 jours.

- Acné : 100 mg/jour pendant au moins trois mois. Dans certains cas, un traitement à demi-dose peut être utilisé.

- Parodontites agressives en complément du traitement local : adulte : 200 mg par jour en une prise, de préférence le matin au cours du petit déjeuner, pendant 14 jours. La durée de traitement et la posologie peuvent être adaptées chez l'enfant.

Rosacée dans ses manifestations cutanées ou oculaires

Adulte : 100 mg par jour pendant 3 mois. Aucune donnée clinique n'est disponible au-delà de 3 mois de traitement.

Prophylaxie du paludisme :

Le traitement sera débuté la veille du départ, il sera poursuivi pendant toute la durée du risque d'impaludation et pendant les 4 semaines suivant le retour de la zone d'endémie.

- Adulte : 100 mg par jour.

- Enfant de plus de 8 ans :

- poids < 40 kg: 50 mg par jour en 1 prise,

- poids > 40 kg: 100 mg par jour en 1 prise.

Situations particulières :

Maladie du charbon : traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif des personnes symptomatiques pouvant recevoir un traitement per os, soit d'emblée soit en relais d'un traitement parentéral : 200 mg par jour en 2 prises.

La durée du traitement est de 8 semaines lorsque l'exposition au charbon est avérée.

**Enfant de plus de 8 ans :**

4 mg/kg/jour.

Situations particulières :

Maladie du charbon : traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif des personnes symptomatiques pouvant recevoir un traitement per os, soit d'emblée, soit en relais d'un traitement parentéral : 4 mg/kg/jour en deux prises sans dépasser la posologie adulte (200 mg/jour).

La durée du traitement est de 8 semaines lorsque l'exposition au charbon est avérée.

### **Mode d'administration**

Administrer au milieu d'un repas avec un verre d'eau (100 ml) et au moins une heure avant le coucher.

### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité à la doxycycline, aux antibiotiques de la famille des tétracyclines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- En association avec les rétinoïdes par voie générale (voir rubrique 4.5).
- L'emploi de ce médicament doit être évité chez l'enfant de moins de huit ans (en raison du risque de coloration permanente des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire), ainsi que chez la femme enceinte ou allaitant (risque d'anomalie du bourgeon dentaire ou de dyschromie dentaire chez l'enfant).
- Ce médicament est contre-indiqué à partir du deuxième trimestre de la grossesse.

L'allaitement est déconseillé en cas de prise de ce médicament.

#### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

En raison des risques de photosensibilisation, il est conseillé d'éviter toute exposition directe au soleil et aux U.V. pendant le traitement qui doit être interrompu en cas d'apparition de manifestations cutanées à type d'érythème.

En raison des risques d'atteintes ?sophagiennes, il est important de faire respecter les conditions d'administration (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Certains patients atteints d'infections à spirochète 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.

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

##### **Associations contre-indiquées**

###### **+ Rétinoïdes (voie générale)**

Risque d'hypertension intracrânienne.

##### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

###### **+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques**

Diminution des concentrations plasmatiques de la doxycycline par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la doxycycline.

###### **+ Didanosine**

Diminution de l'absorption digestive des cyclines en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un anti-acide dans le comprimé de DDI). Prendre la didanosine à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

###### **+ Fer (sels de), voie orale**

Diminution de l'absorption digestive des cyclines (formation de complexes).

Prendre les sels de fer à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

###### **+ Topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium)**

Diminution de l'absorption digestive des cyclines.

Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

### **+ Anticoagulants oraux**

Augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la cycline et après son arrêt.

### **Associations à prendre en compte**

#### **+ Sels de Zinc**

Diminution de l'absorption digestive des cyclines.

Prendre les sels de zinc à distance des cyclines (plus de 2 heures si possible).

### **Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR**

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux 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

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'utilisation des cyclines au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

L'administration de cyclines au cours des deuxième et troisième trimestres expose le fœtus au risque de coloration des dents de lait.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser les cyclines pendant le premier trimestre de la grossesse.

A partir du deuxième trimestre de la grossesse, l'administration de cyclines est contre-indiquée.

### **Allaitement**

En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est déconseillé.

#### Fertilité

Il n'existe pas de donnée clinique sur les effets de l'utilisation d'hydrate de doxycycline sur la fertilité des patients.

Bien que la doxycycline altère la fertilité des rats lorsqu'elle est administrée à des doses suffisantes, l'effet de la doxycycline sur la fertilité humaine n'est pas connu (voir rubrique 5.3).

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

Sans objet.

#### **4.8. Effets indésirables**

##### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Réactions de photosensibilisation, rash, très rares cas d'érythrodermie, photo-onycholyse.

##### **Affections du rein et des voies urinaires**

Une hyperazotémie extra-rénale en relation avec un effet anti-anabolique et pouvant être majorée par l'association avec les diurétiques a été signalée avec les tétracyclines. Cette hyperazotémie n'a pas été observée à ce jour avec la doxycycline.

##### **Affections du système immunitaire**

Réactions allergiques (urticaire, rash, prurit, ?dème de Quincke, réaction anaphylactique, purpura rhumatoïde, péricardite, exacerbation d'un lupus érythémateux préexistant).

Réaction de Jarisch-Herxheimer, de fréquence indéterminée (voir rubrique 4.4).

##### **Affections du système nerveux**

Une hypertension intracrânienne bénigne chez des adultes a été rapportée pendant un traitement par tétracyclines. Par conséquent, le traitement devrait être interrompu si une élévation de la tension intracrânienne est suspectée ou observée pendant un traitement par doxycycline.

##### **Affections gastro-intestinales**

Dyschromie dentaire ou hypoplasie de l'émail en cas d'administration chez l'enfant au-dessous de 8 ans.

Troubles digestifs (nausée, épigastralgie, diarrhée, anorexie, glossite, entérocolite, candidose anale ou génitale).

Survenue possible de dysphagie, d'?sophagite, d'ulcérations ?sophagiennes, favorisées par la prise en position couchée et/ou avec une faible quantité d'eau.

##### **Affections hématologiques et du système lymphatique**

Des cas de troubles hématologiques ont été décrits lors de traitement par des tétracyclines (anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie, éosinophilie).

#### **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**

Aucun accident de surdosage n'a été signalé. Ceux qui ont été rapportés pour d'autres tétracyclines, à la suite d'insuffisance rénale (toxicité hépatique, hyperazotémie, hyperphosphatémie, acidose), ne sont pas susceptibles de se produire avec la doxycycline, en raison de non-modification des taux sanguins en fonction de la valeur fonctionnelle du rein.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE, code ATC : J01AA02.**

### Mécanisme d'action

La doxycycline est un antibiotique de la famille des tétracyclines. Elle inhibe la synthèse protéique des bactéries.

La doxycycline augmente l'excrétion sébacée, possède une action anti-inflammatoire et antilipasique.

### Effets pharmacodynamiques

#### **SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE**

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

$S \leq 4 \text{ mg/l}$  et  $R > 8 \text{ mg/l}$

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 :

<b>Catégories</b>	<b>Fréquence de résistance acquise en France (&gt; 10%) (valeurs extrêmes)</b>
<b>ESPÈCES SENSIBLES</b> <b>Aérobies à Gram positif</b> Bacillus spp. Bacillus anthracis ** Entérocoques Staphylococcus méti-S Staphylococcus méti-R * Streptococcus A Streptococcus B Streptococcus pneumoniae	40 - 80 %  70 - 80 % 20 % 80 - 90 % 20 - 40 %
<b>Catégories</b>	<b>Fréquence de résistance acquise en France (&gt; 10%) (valeurs extrêmes)</b>
<b>Aérobies à Gram négatif</b> Branhamella catarrhalis Brucella Escherichia coli Haemophilus influenzae Klebsiella Neisseria gonorrhoeae	20 - 40 % 10 % 10 - 30 %

Pasteurella Vibrio cholerae <b>Anaérobies</b> Propionibacterium acnes	
<b>Autres</b> Borrelia burgdorferi Chlamydia Coxiella burnetii Leptospira Mycoplasma pneumoniae Rickettsia Treponema pallidum Ureaplasma urealyticum	
<b>ESPÈCES RÉSISTANTES</b> Aérobie à Gram négatif Acinetobacter Proteus mirabilis Proteus vulgaris Pseudomonas Serratia	

\* 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.

\*\* Bacillus anthracis : une étude conduite sur un modèle d'infection expérimentale du charbon, effectuée par inhalation de spores de Bacillus anthracis chez le singe Rhésus, montre que l'antibiothérapie commencée précocement après exposition, évite la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistantes dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante.

Prophylaxie du paludisme :

La doxycycline inhibe la synthèse protéique et altère la membrane cytoplasmique du plasmodium, exerçant ainsi une activité schizonticide sanguine.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

- Absorption rapide (taux efficaces dès la première heure, pic sérique obtenu entre 2 et 4 heures).
- Absorption pratiquement complète dans la partie haute du tube digestif.
- Absorption non modifiée par une administration au cours des repas et peu en présence de lait.

### Distribution

Chez l'adulte pour une prise orale de 200 mg, on observe :

- un pic sérique supérieur à 3 microgrammes/ml;
- une concentration résiduelle supérieure à 1 microgramme/ml après 24 heures;
- une demi-vie sérique de 16 à 22 heures;
- la liaison protéique varie de 82 à 93 pour cent (liaison labile).

Bonne diffusion intra et extra-cellulaire.

A posologie habituelle, concentrations efficaces dans :

- ovaires, trompes, utérus, placenta, testicules, prostate;
- vessie, reins;
- tissu pulmonaire;
- peau, muscle, ganglions lymphatiques;
- sécrétions sinusales, sinus maxillaire, polypes des fosses nasales;
- amygdales;
- foie, bile hépatique et bile vésiculaire, vésicule biliaire, estomac, appendice, intestin, épiploon;
- salive et fluide gingival.

Diffusion faible dans le liquide céphalo-rachidien.

### **Excrétion**

L'antibiotique se concentre dans la bile.

Environ 40 pour cent de la dose administrée sont éliminés en 3 jours sous forme active par les urines et environ 32 pour cent dans les fécès.

Les concentrations urinaires sont sensiblement 10 fois plus élevées que les taux plasmatiques au même instant.

En cas d'insuffisance rénale, l'élimination urinaire diminue, l'élimination fécale augmente, la demi-vie reste inchangée.

L'hémodialyse ne modifie pas la demi-vie.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les effets indésirables observés au cours des études en administration répétée chez l'animal comportent une hyperpigmentation de la thyroïde et une dégénérescence tubulaire rénale. Ces effets ont été observés à des expositions comprises entre 60 et 80 mg/jour chez l'humain. On ignore encore la pertinence clinique de ces données.

La doxycycline n'a démontré aucun effet mutagène, ni aucun signe convaincant d'un effet clastogène. Au cours d'une étude de cancérogénèse chez le rat, il a été observé une augmentation du nombre de tumeurs bénignes de la glande mammaire (fibroadénome), de l'utérus (polype) et de la thyroïde (adénome à cellules C) chez les femelles traitées.

Chez le rat, des doses de 50 mg/kg/jour de doxycycline ont entraîné une diminution de la vitesse linéaire des spermatozoïdes, ce qui n'a pas affecté la fertilité des mâles ou des femelles ni la morphologie des spermatozoïdes. À cette dose, l'exposition systémique des rats était approximativement équivalente à 0,4 fois celle observée à la dose maximale recommandée chez l'Homme. La fertilité et les performances de reproduction ont été altérées aux doses supérieures à 50 mg/kg/jour chez le rat. Une étude de toxicité péri- et post-natale chez le rat n'a révélé aucun effet significatif aux doses thérapeutiques pertinentes. La doxycycline est connue pour traverser le placenta et les données issues de la littérature indiquent que les tétracyclines peuvent entraîner des effets toxiques sur le fœtus en développement.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Laurylsulfate de sodium, crospovidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline (AVICEL PH 102).

Pelliculage : copolymère de méthacrylates alcalins (Eudragit E12,5), talc, dioxyde de titane (E171), laque aluminique de jaune de quinoléine (E104), stéarate de magnésium, macrogol 6000.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **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**

14 ou 28 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**

**LABORATOIRES DES REALISATIONS THERAPEUTIQUES ELERTE**

181 - 183 RUE ANDRE KARMAN

93300 AUBERVILIERS

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

- 34009 345 497 7 9 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

- 34009 345 498 3 0 : 28 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**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

#### **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I