

# RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**TOLEXINE 50 mg, microgranules en comprimé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Doxycycline monohydratée ..... 52,05  
mg  
Quantité correspondant à doxycycline anhydre .....  
50,00 mg

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

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

• Indications tenant 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 broncho-pulmonaires à *Haemophilus influenzae*, en particulier exacerbations aiguës de 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.
- Rosacée dans ses manifestations cutanées ou oculaires.

#### 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**

##### Adultes

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

##### Cas particuliers:

- Gonococcies aiguës:
  - Adultes du sexe masculin:
    - 300 mg le 1<sup>er</sup> jour (en 2 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.
  - Adultes du sexe féminin:
    - 200 mg par jour.
- Syphilis primaire et secondaire:  
300 mg par jour en 3 prises pendant au moins 10 jours.
- Urétrite non compliquée, endocervicite, rectite dues à *Chlamydiae trachomatis*:  
200 mg par jour pendant au moins 10 jours.
- Acné:  
100 mg par jour pendant au moins 3 mois. Dans certains cas, un traitement à demi-dose peut être utilisé.
- Rosacée dans ses manifestations cutanées ou oculaires:  
100 mg par jour pendant 3 mois. Aucune donnée clinique n'est disponible au delà de 3 mois de traitement.

#### 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.

##### Enfants 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**

Administer au milieu d'un repas avec un verre d'eau (100 ml) et au moins une heure avant le coucher. Le comprimé peut également être délayé dans un verre d'eau (100 ml) avant absorption et au moins 1 heure avant le coucher. Dans ce cas, bien agiter la suspension obtenue afin d'avalier la totalité du médicament.

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

- Allergie aux antibiotiques de la famille des tétracyclines.
- Association doxycycline - rétinoïde: [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),
- Grossesse et allaitement: 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 œsophagiennes, il est important de faire respecter les conditions d'administration ([voir rubriques 4.2](#) et [4.8](#)).

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

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

##### **Rétinoïdes (voie générale)**

Risque d'hypertension intracranienne.

#### ***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. 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.

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

Sans objet.

## **4.8. Effets indésirables**

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

- Troubles digestifs (nausées, épigastralgies, diarrhée, anorexie, glossite, entérocolite, candidoses anogénitales).

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

- Réactions allergiques (urticaire, rash, prurit, œdème de Quincke, réaction anaphylactique, purpura rhumatoïde, péricardite, exacerbation d'un lupus érythémateux préexistant).
- Réactions de photosensibilisation, rashes, très rares cas d'érythrodermie.
- Des cas de troubles hématologiques ont été décrits lors de traitement par des tétracyclines (anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie, éosinophilie).
- Une hyperazotémie extra-rénale en relation avec un effet antianabolique 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.

#### 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

**ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE**, Code ATC: **J01AA02**.

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 anti-lipasique.

#### SPECTRE D'ACTIVITE ANTI-BACTERIENNE

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

S ≤ 4 mg/l et R > 8 mg/l

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

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

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

<i>Klebsiella</i> <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Pasteurella</i> <i>Vibrio cholerae</i> <b>Anaérobies</b> <i>Propionibacterium acnes</i>	10 - 30 %
<b>Catégories</b>	<b>Fréquence de résistance acquise en France (&gt; 10%) (valeurs extrêmes)</b>
<b>Autres</b> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydia</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Leptospira</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Rickettsia</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>	
<b><u>ESPÈCES RÉSISTANTES</u></b> <b>Aérobies à Gram négatif</b> <i>Acinetobacter</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Serratia</i>	

\* 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.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### **Absorption:**

Absorption rapide (taux efficaces dès la 1ère 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 ou 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**

Non renseignée.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

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

Povidone K90, copolymère de méthacrylates alcalin (EUDRAGIT E100), talc, amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, laque jaune de quinoléine (E104).

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas +30°C.

### **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.

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

### **Laboratoires BAILLEUL-BIORGA**

8, rue Laugier  
75017 Paris

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

- 339 652-4: 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 339 653-0: 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

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

[à compléter par le titulaire]

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

23/10/2008

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

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

Sans objet.

# **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

# RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**TOLEXINE 100 mg, microgranules en comprimé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Doxycycline monohydratée ..... 104,10 mg

Quantité correspondant à doxycycline anhydre ..... 100,00 mg

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

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

• Indications tenant 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 broncho-pulmonaires à *Haemophilus influenzae*, en particulier exacerbations aiguës de 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.
- Rosacée dans ses manifestations cutanées ou oculaires.

#### 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**

#### Adultes

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

#### *Cas particuliers:*

- Gonococcies aiguës
  - Adultes du sexe masculin:
    - 300 mg le 1er jour (en 2 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.
  - Adultes du sexe féminin:
    - 200 mg par jour.
- Syphilis primaire et secondaire:  
300 mg par jour en 3 prises pendant au moins 10 jours.
- Urétrite non compliquée, endocervicite, rectite dues à *Chlamydiae trachomatis*:  
200 mg par jour pendant au moins 10 jours.
- Acné:  
100 mg par jour pendant au moins 3 mois. Dans certains cas, un traitement à demi-dose peut être utilisé.
- Rosacée dans ses manifestations cutanées ou oculaires:  
100 mg par jour pendant 3 mois. Aucune donnée clinique n'est disponible au delà de 3 mois de traitement.

#### *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.

#### Enfants 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**

Administer au milieu d'un repas avec un verre d'eau (100 ml) et au moins une heure avant le coucher. Le comprimé peut également être délayé dans un verre d'eau (100 ml) avant absorption et au moins 1 heure avant le coucher. Dans ce cas, bien agiter la suspension obtenue afin d'avaler la totalité du médicament.

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

- Allergie aux antibiotiques de la famille des tétracyclines.
- Association doxycycline - rétinoïde: [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),
- 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 œsophagiennes, il est important de faire respecter les conditions d'administration ([voir rubriques 4.2](#) et [4.8](#)).

### **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. 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.

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

Sans objet.

## **4.8. Effets indésirables**

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

- Troubles digestifs (nausées, épigastralgies, diarrhée, anorexie, glossite, entérocolite, candidoses anogénitales).

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

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

- Réactions de photosensibilisation, rashes, très rares cas d'érythrodermie.
- Des cas de troubles hématologiques ont été décrits lors de traitement par des tétracyclines (anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie, éosinophilie).
- Une hyperazotémie extra-rénale en relation avec un effet antianabolique 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.

#### 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

##### ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE, Code ATC: J01AA02.

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 anti-lipasique.

##### SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

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

S ≤ 4 mg/l et R > 8 mg/l

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

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

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

<i>Vibrio cholerae</i> <b>Anaérobies</b> <i>Propionibacterium acnes</i>	
<b>Catégories</b>	<b>Fréquence de résistance acquise en France (&gt; 10%) (valeurs extrêmes)</b>
<b>Autres</b> <i>Borrelia burgdorferi</i> <i>Chlamydia</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Leptospira</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Rickettsia</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>	
<b><u>ESPÈCES RÉSISTANTES</u></b> <b>Aérobies à Gram négatif</b> <i>Acinetobacter</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Serratia</i>	

\* 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.

## 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Absorption rapide (taux efficaces dès la 1ère 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 ou 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 sinuales, 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**

Non renseignée.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

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

Povidone K90, copolymère de méthacrylates alcalin (EUDRAGIT E100), talc, amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, laque jaune de quinoléine (E104).

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas +30°C.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

5, 15, 28 ou 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **Laboratoires BAILLEUL-BIORGA**

8 rue Laugier  
75017 PARIS

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

- 339 654-7: 5 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 339 655-3: 15 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 347 482-7: 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 347 483-3: 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

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

[à compléter par le titulaire]

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

23/10/2008

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

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

Sans objet.

# **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.