RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Vibratab 100 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est la doxycycline.
Chaque comprimé contient 104,1 mg de monohydrate de doxycycline, équivalant à 100 mg de doxycycline.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés ronds de couleur jaune clair, jaune grisâtre ou beige clair, portant une ligne de sécabilité sur une face et l'inscription « VN » sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

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 dues à des pathogènes sensibles. Il faut prendre en considération la prévalence élevée de résistance chez certains pathogènes : voir rubrique 5.1.

- Rickettsioses : groupe de la fièvre pourprée (la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses et autres rickettsioses responsables de la fièvre pourprée), Le typhus et le groupe du typhus des broussailles
- La fièvre Q
- Infections des voies respiratoires : pneumonie atypique due à *Mycoplasma pneumoniae*
- Infections de l'appareil génito-urinaire
- uréthrite/cervicite non compliquée due à *Chlamydia trachomatis*
- épididymo-orchite due à *Chlamydia trachomatis*
- syphilis en cas d'allergie à la pénicilline
- lymphogranuloma venereum
- affection pelvienne aiguë
- Infections gastro-intestinales : traitement adjuvant du choléra
- Arthrite de Lyme au stade I (y compris la forme cutanée ou erythema migrans)
- La leptospirose
- Les acnés vulgaires papulo-pustuleuses
- Traitement et prophylaxie du paludisme

A l'instar des autres antibiotiques, les informations concernant la prévention de la résistance locale ainsi que les recommandations officielles en matière de prescription d'antibiotiques doivent être consultées avant de prescrire de la doxycycline.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et enfants âgés de plus de 12 ans

- Infections des voies respiratoires : 200 mg le premier jour (en une seule prise ou en 2 x 100 mg à 12 h d'intervalle), la dose subséquente d'entretien est de 100 mg par jour pendant 5 à 10 jours
- Uréthrite/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
- Lymphogranuloma venereum : 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 sur le *N. gonorrhoeae*, les anaérobies, les bactéries Gram-négatif facultatives et les streptocoques
- Traitement adjuvant du choléra : 300 mg en dose unique
- Arthrite de Lyme au stade I (y compris la forme cutanée ou erythema migrans) : 100-200 mg par jour pendant 10-20 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 à *P. falciparum*, provenant des régions où existent des souches chloroquinorésistantes : 200 mg par jour (en une seule prise ou en 2 x 100 mg à 12 h d'intervalle) pendant 7 jours au moins. Il faut toujours associer un schizonticide à effet rapide
- Prophylaxie du paludisme : uniquement pour des régions où existent des souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquine, en cas d'intolérance ou de contre-indication à la méfloquine ou à la combinaison atovaquone/proguanil ainsi que pour les voyages de courte durée (< 4 mois). La posologie s'élève à 100 mg par jour. La prophylaxie commence 1 à 2 jours avant le départ, elle continue pendant le séjour (moins de 4 mois) jusqu'à 4 semaines après avoir quitté la zone impaludée.
- Rickettsioses : groupe de la fièvre pourprée (la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses et autres rickettsioses responsables de la fièvre pourprée), le typhus et le groupe du typhus des broussailles : 100 mg toutes les 12 heures. Les patients doivent être traités pendant au moins 3 jours après la fin de la fièvre et jusqu'à ce qu'il y ait des signes d'amélioration clinique. La durée minimale de traitement est de 5-7 jours.

La fièvre Q : aiguë : 100 mg toutes les 12 heures pendant 14 jours.
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 prises fractionnées). Dans le traitement des infections plus graves, une dose maximale de 4,4 mg/kg doit être administrée tout au long du traitement.

Rickettsioses : groupe de la fièvre pourprée (la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses et autres rickettsioses responsables de la fièvre pourprée), le typhus et le groupe du typhus des broussailles: 2.2 mg/kg deux fois par jour. Les patients doivent être surveillés pendant au moins 3 jours après la fin de la fièvre. La durée minimale de traitement est de 5-7 jours.

Traitement du paludisme : 4 mg/kg (soit en une seule prise, soit en deux prises à 12 h d'intervalle) le premier jour, suivi par 2 mg/kg (en une seule prise ou en deux prises fractionnées) pendant 6 jours au moins. Il faut toujours associer un schizonticide à effet rapide.

Prophylaxie du paludisme : 2 mg/kg en une seule prise quotidienne. La prophylaxie commence 1 à 2 jours avant le départ, elle continue pendant le séjour (moins de 4 mois) jusqu'à 4 semaines après avoir quitté la zone impaludée.

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

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 rubriques 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 la forme comprimés de la classe des tétracyclines est recommandée. Il faut attendre au moins 30 minutes avant de se coucher.
Les comprimés peuvent également être mis en suspension dans environ 50 ml d'eau.

En cas d'irritation gastrique, du lait ou de la nourriture peuvent être utilisés sans compromettre l'absorption du médicament. Les études ont montré que l'absorption de la doxycycline n'est pas significativement modifiée par l'ingestion simultanée d'aliments. Le lait et les produits laitiers semblent moins affecter 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.
- Une lésion œsophagienne préexistante.
- Vibratab ne sera pas administré aux enfants âgés de 8 ans ou moins, sauf en cas de pathologies graves ou pouvant engager le pronostic vital lorsque les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques encourus, en particulier quand aucun traitement alternatif n'est disponible (voir rubrique 4.4).
- Vibratab est contre-indiqué pendant les 2ième et 3ième trimestres de la grossesse et de l'allaitement, sauf en cas de pathologies pouvant engager le pronostic vital (par ex. rickettsioses telles que la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses) lorsque les bénéfices du traitement l'emportent sur les risques encourus - et qu' aucun traitement alternatif n'est disponible (voir rubriques 4.4 et 4.6).
  Dans tous les cas, l'utilisation de doxycycline n'est pas recommandée pendant la grossesse et ne doit être prescrite que dans les cas où aucun traitement alternatif n'est disponible. De plus, la durée de traitement doit être aussi courte que possible.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des effets indésirables au niveau de l'œsophage (œsophagite et ulcérations), parfois graves, ont été rapportés avec la doxycycline. Les patients doivent prendre le médicament avec un volume suffisant de liquide et doivent attendre 30 minutes avant de se coucher (voir rubrique 4.2). Si des symptômes tels que dysphagie et douleur rétrosternale surviennent, il faut envisager l'arrêt de la prise 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 presque tous les antibactériens, y compris la doxycycline : si certains cas étaient de nature légère, d'autres ont été jusqu'à menacer le pronostic vital. Les symptômes peuvent inclure : diarrhée aqueuse profuse (quelquefois sanglante), douleurs et crampes abdominales sévères, nausées, déshydratation, fièvre. Sans traitement, ces symptômes peuvent provoquer une péritonite, un choc et un mégacôlon toxique.

Une colite associée à l'antibiothérapie peut survenir pendant le traitement ou dans les deux mois qui suivent la fin du traitement. 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 adéquate.

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

Vibratab doit être administré 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 de 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.

Des réactions cutanées sévères telles qu'une dermatite exfoliative, un érythème polymorphe, un syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique, et une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), ont été rapportées chez des patients recevant de la doxycycline (voir rubrique 4.8). Si des réactions cutanées sévères surviennent, le traitement par doxycycline doit être arrêté immédiatement et remplacé par une thérapeutique adéquate.

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 d'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 ultraviolette directe doivent être avertis de l'apparition possible d'une telle réaction avec les tétracyclines. Dès les premiers signes d'érythème, le traitement sera arrêté.

Le traitement d'une maladie vénérienne requière des procédures de diagnostique 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 de ces patients sont recommandés.

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

Vibratab doit être administré avec prudence chez les patients soumis à une anesthésie au méthoxyflurane (voir rubrique 4.5).

Les tétracyclines peuvent exacerber un lupus érythémateux disséminé (LED) (voir rubrique 4.8).

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 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.

Une hypertension intracrânienne bénigne (pseudotumeur cérébrale) a été associée à l'utilisation des tétracyclines, dont la doxycycline (voir rubrique 4.8). Ceci peut s'accompagner des symptômes suivants : maux de tête, vision floue, vision double, perte de vision, nausée, vomissements, acouphènes, douleurs rétrobulbaires, photopsie. L' œdème papillaire peut être confirmé par un examen du fond d'œil. L'hypertension intracrânienne bénigne (pseudotumeur cérébrale) est généralement transitoire après l'arrêt du traitement; cependant, des cas de perte permanente de la vision suite à une hypertension intracrânienne bénigne (pseudotumeur cérébrale) ont été rapportés avec les tétracyclines, dont la doxycycline. En cas de perturbation visuelle pendant le traitement, une évaluation ophtalmologique doit être réalisée rapidement. Etant donné que la pression intracrânienne peut rester élevée pendant plusieurs semaines après l'arrêt du médicament, les patients doivent être surveillés jusqu'à ce que leur état se stabilise. L'utilisation concomitante d'isotrétinoïne et de doxycycline doit être évitée, car l'isotrétinoïne est également connue pour provoquer une hypertension intracrânienne bénigne (pseudotumeur cérébrale).

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'émail 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 (voir rubrique 4.3).

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 l'effet des tétracyclines ; dès lors, il est parfois nécessaire, chez les patients traités par les 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 concomitamment par ce médicament.

De même, en cas de traitement concomitant avec des préparations à base de fer, les prises de celles-ci et des comprimés de Vibratab doivent être séparées par des intervalles aussi longs que possible.

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 malades recevant des tétracyclines et étant 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 de méthotrexate peut augmenter le risque de toxicité de méthotrexate.

Interactions avec les tests de laboratoire
L'interférence avec le test de fluorescence peut entraîner de fausses élévations des taux de catécholamines urinaires.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Cependant, étant donné les données cliniques disponibles (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), Vibratab est contre-indiqué pendant les 2ième et 3ième trimestres de la grossesse sauf en cas de pathologies pouvant engager le pronostic vital (par ex. rickettsioses telles que la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses) lorsque les bénéfices du traitement l'emportent sur les risques encourus - et qu'aucun traitement alternatif n'est disponible (voir rubriques 4.3 et 4.4). Dans tous les cas, l'utilisation de doxycycline n'est pas recommandée pendant la grossesse et ne doit être prescrite que dans le cas où aucun traitement alternatif n'est disponible. De plus, la durée de traitement doit être aussi courte que possible.
Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace tout au long du traitement.

Allaitement

Les tétracyclines sont excrétés dans le lait maternel en quantité telle que des effets chez les nouveau-nés/nourrissons sont probables. La concentration dans le lait maternel équivaut à environ 30 à 40 % de la concentration plasmatique chez la mère. La doxycycline est contre-indiquée pendant l'allaitement sauf en cas de pathologies pouvant engager le pronostic vital (par ex. rickettsioses telles que la fièvre pourprée des montagnes Rocheuses) lorsque les bénéfices du traitement l'emportent sur les risques encourus - et qu'aucun traitement alternatif n'est disponible (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Fertilité

Aucun effet sur la fertilité n'a été constaté chez les rats femelles qui ont reçu de la doxycycline ; l'effet sur la fertilité masculine n'a pas été étudié (voir rubrique 5.3). Il n'existe pas de données cliniques sur les effets délétères sur la fertilité masculine et féminine.

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'éléments suggérant une altération possible de ces aptitudes par Vibratab.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (incidence ≥1/100 à < 1/10) sont : nausées, vomissements, prolifération de candidoses avec vaginite, réactions de photosensibilité et éruptions cutanées. Des réactions d'hypersensibilité sévères comme choc anaphylactique et DRESS ont rarement été rapportées et pourraient avoir des conséquences fatales.
Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients recevant des tétracyclines, notamment de la doxycycline. Ils sont repris par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme telles : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	**Très fréquent ≥ 1/10**	**Fréquent ≥ 1/100, < 1/10**	**Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100**	**Rare ≥ 1/10 000, < 1/1000**	**Très rare < 1/10 000**	**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**
Affections hématologiques et du système lymphatique				Thrombocytopénie, Anémie hémolytique, Neutropénie, Eosinophilie		
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité (notamment choc anaphylactique, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, purpura de Schonlein-Henoch, angioedème, Exacerbation de lupus érythémateux disséminé (voir rubrique 4.4), Dyspnée, Maladie du sérum, Œdème périphérique, urticaire), Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), Réaction de Jarisch-Herxheimer (voir la rubrique 4.4)[a,d]		
Affections endocriniennes				Modification de la teinte des glandes thyroïdes observable au microscope (brun noirâtre)		
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Diminution d'appétit	Hypoglycémie	

Affections du système nerveux		Maux de tête		Saillie de la fontanelle[f], Hypertension intracrânienne bénigne (pseudotumeur cérébrale)[f]		
Affections de l'oreille et du labyrinthe				Tintements d'oreilles		
Affections oculaires				Troubles visuels[g]		
Affections cardiaques				Péricardite, Tachycardie		
Affections vasculaires				Bouffées congestives, Hypotension		
Affections gastro-intestinales		Nausées, Vomissements	Dyspepsie (pyrosis/ gastrite)	Pancréatite [a], Colite pseudo-membraneuse, Colite à *Clostridium difficile,* Ulcère œsophagien, Œsophagite, Entérocolite, Lésions inflammatoires (avec surinfection par *Candida*) dans la région ano-génitale, Douleurs abdominales, Diarrhée, Dysphagie, Glossite		Décoloration des dents[b]
Affections hépatobiliaires				Hépatotoxicité, Hépatite, Fonction hépatique anormale		
Affections de la peau et du tissus sous-cutané		Réactions de photosensibilité[c], éruptions cutanées dont éruptions maculopapuleuses et érythémateuses		Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome de Stevens-Johnson, Erythème polymorphe, Dermatite exfoliatrice, Éruption fixe d'origine médicamenteuse, Hyperpigmentation de la peau[a,e], Photo-onycholyse		
Affections musculo-squelettiques et systémiques				Arthralgie Myalgie		
Affections du rein et des voies urinaires				Augmentation de l'azote uréique du sang		
Affections des organes de reproduction et du sein		Prolifération de *Candida*, notamment vaginite, écoulement vaginal 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 égal à 3833, le nombre de patients exposés lors des études cliniques et épidémiologiques.

[b] Une décoloration réversible et superficielle des dents permanentes a été rapportée avec l'utilisation de la doxycycline, mais la fréquence ne peut

pas être estimée à partir des données disponibles.

[c] Le risque de phototoxicité dépend de la dose et est potentiellement plus élevé chez l'individu sous traitement prolongé (voir rubrique 4.4)/

[d] Dans le cadre d'infections à spirochètes traitées par la doxycycline.

[e] Avec une utilisation chronique par la doxycycline.

[f] En association avec les tétracyclines, y compris la doxycycline, une hypertension intracrânienne bénigne a été signalée, accompagnée de symptômes possibles de maux de tête, de vomissements, de troubles de la vision, y compris de vision floue, de scotome, de diplopie ou de perte de vision permanente. La manifestation de symptômes cliniques, y compris de maux de tête ou de troubles visuels, doit suggérer un diagnostic possible d'hypertension intracrânienne (voir rubrique 4.4).

[g] Associée à une hypertension intracrânienne bénigne (pseudotumeur cérébrale), voir rubrique 4.4.

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 (voir rubriques 4.4 et 4.6).

L'administration de médicaments du groupe des tétracyclines durant la période de formation des dents (à partir du deuxième trimestre de la grossesse, période néonatale, 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'émail a également été signalée (voir rubriques 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 :

Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be - Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé.

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Prise en charge :
En cas de surdosage, on arrêtera la prise du médicament et l'on instaurera un traitement symptomatique avec mise en place d'une thérapeutique de soutien. La dialyse n'influe pas sur 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 clair est l'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 forme épianhydro.

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens systémiques, code ATC : J01AA02

Mécanisme d'action

La doxycycline inhibe la synthèse protéinique en se liant à la sous-unité 30S des ribosomes bactériens. Elle affecte également le mécanisme de synthèse protéinique pseudo-bactérien des plastides infracellulaires de certains protozoaires. La doxycycline est avant tout un 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 solubles) 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 (≤ S)	**Résistant (R >)**
Staphylococcus spp.	1	2
Streptococcus pneumoniae	1	2
Streptococcus groupes A, B, C, G	1	2
Haemophilus influenzae	1	2
Moraxella catarrhalis	1	2
Campylobacter jejuni et *coli*	--[1]	--[1]

[1]La 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 <)**
Staphylococcus spp.	23	20
Streptococcus pneumoniae	--[A]	--[A]
Streptococcus groupes A, B, C, G	23	20
Haemophilus influenzae	--[A]	--[A]
Moraxella catarrhalis	--[A]	--[A]
Campylobacter jejuni et *coli*	--[1]	--[1]

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

Relations 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

Micro-organismes atypiques

- *Mycoplasma pneumoniae*

Micro-organismes à Gram positif

- *Streptococcus pneumoniae*

Micro-organismes à Gram négatif

- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella pneumoniae*

Infections génito-urinaires
Micro-organismes atypiques

- *Chlamydia trachomatis*
- *Ureaplasma urealyticum*

Micro-organismes à Gram négatif

- *Neisseria gonorrhoeae*
- *Treponema pallidum*
- *Haemophilus ducreyi*
- *Klebsiella gtranulomatis*

Micro-organismes anaérobies à Gram négatif et à Gram positif

Infections dermatologiques
Micro-organismes à Gram positif

- *Propionibacterium acnes*

Infections gastro-intestinales
Micro-organismes à Gram négatif

- *Vibrio cholera*

Infections à transmission vectorielle et zoonoses
Micro-organismes à Gram négatif

- *Borrelia burgdorferi*
- *Leptospira* spp.

Rickettsies
Coxiella burnetii
Orientia tsutsugamuchi
Protozoaires

- *Plasmodium falciparum*

Activité antibactérienne contre d'autres pathogènes pertinents

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

Micro-organismes à Gram positif
Staphylococcus spp.
Clostridium spp.

Micro-organismes à Gram négatif
Brucella spp.

Autres micro-organismes
Chlamydophila spp.
Autres rickettsies

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, la doxycycline est résorbée de façon quasi complète. Il ressort des études à ce jour que la résorption de la doxycycline, contrairement à certaines autres tétracyclines, n'est pas significativement influencée par l'ingestion d'aliments. Le lait et les produits laitiers semblent moins affecter l'absorption de la doxycycline orale que l'absorption de la tétracycline. En présence de métaux, les tétracyclines forment des chélates biologiquement inactifs. Dès lors, on évitera de les administrer simultanément avec des antiacides ou des préparations contenant du fer.

Après administration de la posologie habituelle de 200 mg une fois par jour suivis de 100 mg par jour, les concentrations sériques de doxycycline oscillent entre 1,5 et 3,0 mcg/ml. Des pics sériques moyens de 2,6 à 3,0 mcg/ml sont observés 2 heures après l'administration. Vingt-quatre heures après, les concentrations moyennes atteignent environ 1,5 mcg/ml.

Le tableau ci-dessous indique les taux sériques moyens (mcg/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 (mcg/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 la dose
N.D. : non disponible

Distribution

La liaison protéinique de la doxycycline à pH 7,4 varie de 89,1 ± 3,3 % (n = 47, méthode par dialyse) à 91,1 ± 4,6 % (n = 16, méthode par ultracentrifugation).
La demi-vie d'élimination de la doxycycline après administrations répétées est de 18 à 22 heures.

Le volume de distribution exprimé en pour cent du poids corporel est de 158, soit 1,58 l/kg poids corporel. Comme les autres tétracyclines, la doxycycline ne diffuse guère à travers la barrière hémato-encéphalique.
Après absorption, la doxycycline diffuse rapidement dans les tissus.

Biotransformation

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

Elimination

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 depuis la muqueuse intestinale 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 de doxycycline sont habituellement 5 à 10 fois supérieures aux concentrations sériques. Le taux d'élimination rénale de la doxycycline est d'environ 40 pour cent 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 de la doxycycline chez l'homme normal et celle chez l'insuffisant rénal grave. Chez le patient souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), ce taux d'élimination rénale peut tomber à 1-5 pour cent 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.

Enfants et adolescents (âgés de 2 à 18 ans)

Dans la population, les rares données pharmacocinétiques de la doxycycline (la concentration en fonction du temps) après l'administration de doses intraveineuses (IV) et orales comme traitement standard chez 44 patients pédiatriques (âgés de 2 à 18 ans) a révélé que la clairance (CL) à échelle allométrique de la doxycycline chez les patients pédiatriques âgés de ≥ 2 à ≤ 8 ans (médiane [intervalle] 3,58 [2,27–10,82] l/h/70 kg, N = 11) ne différait pas significativement de celle des patients pédiatriques âgés de > 8 à 18 ans (3,27 [1,11–8,12] l/h/70 kg, N = 33). Chez les patients pédiatriques pesant ≤ 45 kg, la CL de la doxycycline normalisée en fonction du poids corporel chez ceux âgés de ≥ 2 à ≤ 8 ans (médiane [intervalle] 0,071 [0,041–0,202] l/kg/h, N = 10) ne différait pas significativement de celle des patients âgés de > 8 à 18 ans (0,081 [0,035–0,126] l/kg/h, N = 8). Chez les patients pédiatriques pesant >45 kg, aucune différence cliniquement significative de la CL de la doxycycline normalisée en fonction du poids corporel n'a été observée entre ceux âgés de ≥ 2 à ≤ 8 ans (0,050 l/kg/h, N = 1) et ceux âgés de > 8 à 18 ans (0,044 [0,014–0,121] l/kg/h, N = 25). Aucune différence cliniquement significative de CL entre l'administration orale et l'administration IV n'a été observée dans la petite cohorte de patients pédiatriques ayant reçu la forme orale (N = 19) ou IV (N = 21) seule.

Personnes âgées

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Aucune preuve d'effet sur la fertilité n'a été mise en évidence dans une étude au cours de laquelle des rats femelles ont reçu de la doxycycline avant l'accouplement, ainsi que pendant la gestation et l'allaitement à des doses 8 fois supérieure à la dose humaine basée sur le rapport mg/m². L'effet sur la fertilité masculine n'a pas été évalué.

Aucune étude à long terme n'a été menée sur des animaux pour évaluer le pouvoir carcinogène de la doxycycline. Toutefois, des signes d'activité oncogène ont été observés chez les rats 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* sur des cellules mammaires utilisant des antibiotiques similaires (tétracycline, oxytétracycline).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Silice colloïdale, cellulose microcristalline et stéarate de magnésium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes de 10 et 100 comprimés sécables.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d’élimination

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

Pfizer NV/SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique

8. NUMERO D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE126481 ; LU 1993042433

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

Date de première autorisation : 16 mars 1984
Date de dernier renouvellement : 30 novembre 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

05/2024

24E08