1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DOXYCYCLINE BIOGARAN 100 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Doxycycline base..... 100 mg
Sous forme d'hyclate de doxycycline.

Pour un comprimé pelliculé sécable.

Excipient à effet notoire : jaune orangé S (E 110).
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

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 de 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 trois 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 / jour en deux prises.

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

Population pédiatrique

Enfants de 12 ans à moins de 18 ans

La dose recommandée de doxycycline pour le traitement d'infections aiguës chez les enfants âgés entre 12 et 18 ans est de 200 mg le premier jour (en une ou plusieurs prises séparées) suivie par une dose d'entretien de 100 mg par jour. Dans le cas d'un traitement d'infections plus sévères, 200 mg par jour est recommandé pendant toute la durée du traitement.

Enfants de 8 ans à moins de 12 ans (voir rubrique 4.4)

L'utilisation de la doxycycline pour le traitement des infections aiguës chez les enfants âgés de 8 à moins de 12 ans doit être dûment justifiée dans les situations où d'autres médicaments ne sont pas disponibles, sont contre-indiqués ou dont l'efficacité est peu probable.

Dans ces cas, les doses pour le traitement des infections aiguës sont les suivantes :

Pour les enfants de 45 kg ou moins, une dose initiale : 4,4 mg/kg (en une seule ou 2 prises séparées) suivi d'une dose d'entretien de 2,2 mg/kg (en une seule ou 2 prises séparées). Dans le cas d'un traitement d'infections plus sévères, une dose allant jusqu'à 4,4 mg/kg doit être administrée pendant toute la durée du traitement.

Pour les enfants de plus de 45 kg : la posologie à utiliser est celle recommandée pour les adultes.

Enfants de la naissance à moins de 8 ans

La doxycycline ne devrait pas être administrée chez l'enfant de moins de 8 ans dû au risque de décoloration des dents (voir rubrique 4.4 et 4.8).

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 de 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.

Prendre les comprimés :

- soit avalés tels quels avec une quantité suffisante d'eau ;

- soit délayés dans un demi-verre d'eau. Dans ce cas, et afin d'avaler tout ce médicament, il est recommandé de bien agiter après dispersion des comprimés dans l'eau. La couleur jaune est normale, c'est celle du principe actif.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les situations suivantes :

- 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) ;

- chez la femme enceinte :

  l'utilisation de la doxycycline est contre-indiquée pendant la grossesse. Il semble que les risques associés à l'utilisation des tétracyclines pendant la grossesse soient principalement dûs aux effets sur les dents et le développement du squelette. (Voir rubrique 4.4 concernant l'utilisation pendant le développement dentaire).

- chez la femme allaitante :

  les tétracyclines sont excrétées dans le lait maternel et sont pour cette raison contre-indiquées pendant l'allaitement. (Voir rubrique 4.4 concernant l'utilisation pendant le développement dentaire).

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.

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.

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

Population pédiatrique

L'utilisation de médicaments de la classe des tétracyclines au cours du développement dentaire (dernière moitié de la grossesse, petite enfance et enfance jusqu'à l'âge de 8 ans) peut provoquer une décoloration permanente des dents (jaune-gris-marron). Cet effet indésirable est plus fréquent lors de l'utilisation à long terme de ces médicaments, mais a été observé après des traitements répétés à court terme. Une hypoplasie de l'émail dentaire a également été rapportée. L'utilisation de la doxycycline est possible chez des patients pédiatriques âgés de moins de 8

ans, seulement lorsque les bénéfices attendus l'emportent sur les risques en cas de maladies sévères ou engageant le pronostic vital, uniquement en l'absence d'alternatives thérapeutiques adéquates.

Bien que le risque de décoloration permanente des dents soit rare chez les enfants âgés de 8 à moins de 12 ans, l'utilisation de la doxycycline doit être dûment justifiée dans les situations où d'autres médicaments ne sont pas disponibles, sont contre-indiqués ou dont l'efficacité est peu probable.

Ce médicament contient un agent colorant azoïque (E 110, jaune orangé S) et peut provoquer des réactions allergiques.

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 trimestre expose le f?tus 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

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

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

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 dont la fréquence est 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

Décoloration dentaire rapportée à une fréquence indéterminée : une décoloration réversible et superficielle des dents définitives a été rapportée lors de l'utilisation de la doxycycline mais la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles.

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 : www.signalement-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 : Antibactériens à usage systémique, 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)
ESPÈCES SENSIBLES	
Aérobies à Gram positif	
Bacillus spp.	
Bacillus anthracis **	
Entérocoques	40 ? 80 %
Staphylococcus méti-S	
Staphylococcus méti-R *	70 ? 80 %
Streptococcus A	20 %
Streptococcus B	80 ? 90 %
Streptococcus pneumoniae	20 ? 40 %
Aérobies à Gram négatif	
Branhamella catarrhalis	
Brucella	
Escherichia coli	20 ? 40 %
Haemophilus influenzae	10 %
Klebsiella	10 ? 30 %
Neisseria gonorrhoeae	
Pasteurella	
Vibrio cholerae	
Anaérobies	
Propionibacterium acnes	
Autres	
Borrelia burgdorferi	
Chlamydia	
Coxiella burnetii	
Leptospira	
Mycoplasma pneumoniae	
Rickettsia	
Treponema pallidum	
Ureaplasma urealyticum	
ESPÈCES RÉSISTANTES	
Aérobies 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.

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 µg/ml ;
- une concentration résiduelle supérieure à 1 µg/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.

Élimination

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 fèces.

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

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Stéarate de magnésium, crospovidone, cellulose microcristalline, hypromellose, polyoxy 40 stéarate, propylèneglycol, dioxyde de titane (E171), laque aluminique de jaune quinoléine (E104), laque aluminique de jaune orangé S (E110).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 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

Comprimé pelliculé sécable sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium), boîte de 5, 15 ou 30.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

BIOGARAN
15 BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

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

- 34009 353 326 3 9 : comprimés sous plaquette (PVC/PVDC/Aluminium), boîte de 5.
- 34009 353 328 6 8 : comprimés sous plaquette (PVC/PVCD/Aluminium), boîte de 15.
- 34009 359 736 9 6 : comprimés sous plaquette (PVC/PVCD/Aluminium), boîte de 30.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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.