

MENTIONS LÉGALES

DOXYLIS Gé 100 mg, comprimé sécable

Médicament générique inscrit au répertoire des génériques.

COMPOSITION :

Doxycycline : 100 mg, sous forme de doxycycline monohydratée, pour un comprimé sécable.

Excipients :

Huile de ricin hydrogénée, povidone K25, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique type A.

Excipient à effet notoire : huile de ricin hydrogénée.

FORME PHARMACEUTIQUE :

Comprimé sécable.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

DONNÉES CLINIQUES :

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 :

- brucelloses,
 - 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 bêta-lactamines),
 - 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.

DOXYLIS Gé est indiqué chez les adultes et les enfants âgés de plus de 8 ans.

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 de 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 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.

CTJ : 0,22 à 0,66 € hors honoraire de dispensation.

Population pédiatrique :

- 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.

- Enfants de moins de 8 ans : DOXYLIS Gé ne doit pas être administré (voir rubrique « Contre-indications »).

Mode d'administration :

Voie orale.

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

Contre-indications :

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ÊTRE UTILISÉ dans les situations suivantes :

- en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Composition »,
- en cas d'allergie aux antibiotiques de la famille des tétracyclines,
- chez l'enfant de moins de huit ans en raison du risque de coloration permanente des dents et d'hypoplasie de l'émail dentaire,
- en association avec les rétinoïdes par voie générale et la vitamine A (en cas d'apport de 10 000 UI/jour et plus), (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »),
- chez la femme enceinte à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse (voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement »).

Ce médicament NE DOIT GÉNÉRALEMENT PAS ÊTRE UTILISÉ pendant l'allaitement.

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 « Posologie et mode d'administration » et « Effets indésirables »).

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.

Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).

Ce médicament contient 0,533 mg de sodium par comprimé. Le taux de sodium est inférieur à 1 mmol (23 mg) par dose administrée, c'est-à-dire « sans sodium ».

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

Associations contre-indiquées :

+ Rétinoïdes (voie générale) :

Risque d'hypertension intracrânienne.

+ Vitamine A :

En cas d'apport de 10 000 UI/jour et plus : 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.

+ Calcium :

Diminution de l'absorption digestive des cyclines.

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

+ Didanosine :

Diminution de l'absorption digestive des cyclines en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un antiacide 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).

+ Strontium :

Diminution de l'absorption digestive du strontium.

Prendre le strontium à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides (sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium) et adsorbants :

Diminution de l'absorption digestive des cyclines.

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

+ Zinc :

Diminution de l'absorption digestive des cyclines.

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

+ Antivitamines K :

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la cycline et après son arrêt.

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, qui imposent, dans ces conditions, de renforcer la surveillance de l'INR.

Fertilité, grossesse et allaitement :

Grossesse :

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

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

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

En conséquence :

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

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

Sans objet.

Effets indésirables :

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Réactions de photosensibilisation, photo-onycholyse, rash, très rares cas d'érythrodermie, 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, œdème de Quincke, réaction anaphylactique, purpura rhumatoïde, péricardite, exacerbation d'un lupus érythémateux préexistant).

Fréquence indéterminée : Réaction de Jarisch-Herxheimer (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

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 :

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

Survenue possible de dysphagie, d'œsophagite, d'ulcérations œsophagiennes, 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).

Population pédiatrique :

En cas d'administration chez l'enfant de moins de 8 ans : dyschromie dentaire, hypoplasie de l'émail dentaire.

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.ansm.sante.fr

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 la non-modification des taux sanguins en fonction de la valeur fonctionnelle du rein.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES :

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'ACTIVITÉ ANTIBACTÉRIENNE :

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

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

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

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

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
ESPÈCES SENSIBLES	
Aérobies à Gram positif	
<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 %
Aérobies à Gram négatif	
<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>	
Anaérobies	
<i>Propionibacterium acnes</i>	
Autres	
<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>	
ESPÈCES RÉSISTANTES	
Aérobies à Gram négatif	
<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.

Propriétés pharmacocinétiques :

Absorption :

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

Distribution :

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

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

Bonne diffusion intra et extra-cellulaire.

A posologie habituelle, concentrations efficaces dans :

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

Diffusion faible dans le liquide céphalo-rachidien.

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.

Données de sécurité préclinique :

Sans objet.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES :

Durée de conservation : 3 ans.

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

Pas d'exigences particulières d'élimination et de manipulation.

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

TITULAIRE DE L'AMM :

Laboratoires Expanscience

1 place des Saisons

92048 Paris La Défense Cedex

Tél : 01.43.34.60.00

PRÉSENTATION :

AMM n° 34009 364 226 5 0 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium), Prix : 6,55 € hors honoraire de dispensation - Remb. Séc. Soc. à 65% - Agréé Coll.

Liste I.

DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION : Avril 2004.

DATE DE MISE À JOUR DE L'AMM : Décembre 2017.