

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DOXYCYCLINE SANDOZ 100 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Doxycycline monohydratée.....	104,10 mg
Quantité correspondant à doxycycline base.....	100,00 mg

Pour un comprimé sécable.

Excipient à effet notoire : huile de ricin hydrogénée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

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 âgés de 12 ans à moins de 18 ans

La dose recommandée de doxycycline pour le traitement des infections aiguës chez les enfants âgés de 12 ans à moins de 18 ans, est de 200 mg le premier jour (en une seule ou plusieurs prises) suivi par des doses d'entretien de 100 mg/jour. Dans le cas d'un traitement d'infections plus sévères, 200 mg par jour doivent être administrés pendant toute la durée du traitement.

Enfants âgés 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 ans à moins de 12 ans doit être justifiée avec attention dans les cas où les autres médicaments ne seraient pas disponibles, ne seraient pas susceptibles d'être efficaces ou seraient contre-indiqués.

Dans ces circonstances, les posologies pour le traitement d'infections aiguës sont :

Enfants pesant 45 kg ou moins : une dose initiale de 4,4 mg/kg (en une ou deux prises) suivi d'une dose d'entretien de 2,2 mg/kg (en une ou deux prises).

Dans le cas d'infections plus sévères, une dose jusqu'à 4,4 mg/kg pourra être utilisée pendant tout le traitement.

Enfants pesant plus de 45 kg : la dose administrée pour des adultes devra être utilisée.

Enfants âgés de moins de 8 ans

La doxycycline ne devrait pas être donnée à des enfants de moins de 8 ans à cause du 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.

4.3. Contre-indications

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

- en cas d'allergie aux antibiotiques de la famille des tétracyclines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6,
- en association avec les rétinoïdes par voie générale (voir rubrique 4.5),
- en cas d'apport en vitamine A de 10 000 UI/j et plus : risque d'hypertension intracrânienne,
- chez la femme enceinte : l'utilisation de la doxycycline est contre-indiquée pendant la grossesse. Il apparaît que le risque associé à l'utilisation des tétracyclines pendant la grossesse est principalement dû aux effets sur le développement des dents et 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

Photosensibilité

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.

Des cas de photo-onycholyse ont été rapportés chez des patients recevant de la doxycycline (voir rubrique 4.8).

Prolifération microbiologique

L'utilisation d'antibiotiques peut occasionnellement entraîner une prolifération excessive d'organismes non sensibles. Si un organisme résistant apparaît, l'antibiotique doit être arrêté et le traitement approprié doit être instauré.

Des cas de colites pseudo-membraneuses et des cas de diarrhées associées à *Clostridioides difficile* (DACD) ont été rapportés avec presque tous les antibiotiques, y compris la doxycycline (voir rubrique 4.8). Leur sévérité peut varier d'une forme légère jusqu'à la mise en jeu du pronostic vital. Il est important que ce diagnostic soit évoqué chez les patients qui présentent une diarrhée pendant ou après la prise d'un antibiotique. Dans de tels cas, l'arrêt de doxycycline et l'utilisation de traitements symptomatiques, ainsi que l'administration d'un traitement spécifique vis-à-vis de *Clostridioides difficile* doivent être envisagés. Les médicaments inhibant le péristaltisme ne doivent pas être administrés dans cette situation.

Pénicilline

Les médicaments bactériostatiques comme les tétracyclines pouvant interférer avec l'action bactéricide de la pénicilline et d'autres antibiotiques de la famille des Bêta-lactamines, il est recommandé de ne pas administrer la doxycycline en association avec des antibiotiques de la famille des Bêta-lactamines.

Syndrome DRESS

Des cas de syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) ont été rapportés chez des patients recevant de la doxycycline (voir rubrique 4.8). Si un syndrome DRESS apparaît, le traitement par la doxycycline doit être immédiatement arrêté et un traitement approprié doit être instauré.

Atteintes œsophagiennes

Des cas d'œsophagite et d'ulcérations œsophagiennes ont été rapportés chez des patients recevant de la doxycycline sous forme de gélules ou de comprimés. La plupart de ces patients avaient pris leur médicament immédiatement avant le coucher ou bien avec une quantité insuffisante de liquide. En raison des risques d'atteintes œsophagiennes, il est important de faire respecter les conditions d'administration (voir rubrique 4.2 et 4.8).

Lupus érythémateux disséminé

Les tétracyclines peuvent provoquer une exacerbation du lupus érythémateux disséminé.

Méthoxyflurane

La vigilance est requise en cas d'administration concomitante de tétracyclines et de méthoxyflurane (voir rubrique 4.5).

Réaction de Jarisch-Herxheimer

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 (voir rubrique 4.8). 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.

Population pédiatrique

L'utilisation de médicaments de la classe des tétracyclines lors du développement dentaire (dernière moitié de la grossesse, au cours de la petite 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. L'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 en cas de maladies graves ou engageant le pronostic vital lorsque les bénéfices attendus l'emportent sur les risques et uniquement en l'absence d'alternatives thérapeutiques adéquates.

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

Excipients

Ce médicament contient de l'huile de ricin. Par voie orale, l'huile de ricin peut causer des maux d'estomac et de la diarrhée.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé sécable, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. 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

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.

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 deux heures, si possible).

Ciclosporine

La doxycycline peut augmenter les concentrations plasmatiques de la ciclosporine. La co-administration de doxycycline et de ciclosporine ne doit être réalisée qu'avec une surveillance appropriée.

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 et du fer (formation de complexes).

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

Méthoxyflurane

Risque de toxicité rénale fatale. La vigilance est requise en cas d'administration concomitante de tétracyclines et de méthoxyflurane.

Strontium

Diminution de l'absorption digestive du strontium. Prendre le strontium à distance des cyclines (plus de deux heures, si possible).

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

Diminution de l'absorption digestive des cyclines.

Prendre les topiques gastro-intestinaux, 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).

Associations à prendre en compte

Alcool

L'alcool peut diminuer la demi-vie de la doxycycline.

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'utilisation de la doxycycline est contre-indiquée pendant la grossesse. Il apparaît que le risque associé à l'utilisation des tétracyclines pendant la grossesse est principalement dû aux effets sur le développement des dents et du squelette (voir rubrique 4.3 et 4.4).

Allaitement

En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est contre-indiqué.

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.

Syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) (voir rubrique 4.4).

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

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

Affections du système nerveux

Céphalées.

Une hypertension intracrânienne bénigne chez des adultes a été rapportée pendant un traitement par tétracyclines, pouvant être accompagnés de troubles visuels. 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

Une décoloration réversible et superficielle des dents définitives a été rapportée avec l'utilisation de la doxycycline mais la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Troubles digestifs (nausée, vomissements, épigastralgie, diarrhée, anorexie, glossite, entérocolite, candidose anale ou génitale, pancréatite, colite pseudo-membraneuse, colite à Clostridioides difficile) (voir rubrique 4.4).

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, thrombocytopenie, neutropénie, éosinophilie).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

4.9. Surdosage

Aucun accident de surdosage n'a été signalé. Ceux qui ont été rapportés pour d'autres tétracyclines, à la suite d'insuffisance rénale (toxicité hépatique, hyperazotémie,

hyperphosphatémie, acidose), ne sont pas susceptibles de se produire avec la doxycycline, en raison de la non-modification des taux sanguins en fonction de la valeur fonctionnelle du rein.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

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 \geq 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)
<u>ESPÈCES SENSIBLES</u>	
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	
<u>ESPÈCES RÉSISTANTES</u> 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 extracellulaire.

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 % de la dose administrée sont éliminés en 3 jours sous forme active par les urines et environ 32 % 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

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

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

5, 15 ou 30 comprimés sous plaquettes (PP/Aluminium).

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

SANDOZ

49 AVENUE GEORGES POMPIDOU

92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 376 661 3 8 : 5 comprimés sous plaquettes (PP/Aluminium).
- 34009 376 663 6 7 : 15 comprimés sous plaquettes (PP/Aluminium).
- 34009 218 975 7 9 : 30 comprimés sous plaquettes (PP/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I