

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Capsules ^{Pr}Teva-Doxycycline

Capsules d'hydrate de doxycycline, USP

100 mg de doxycycline (sous forme d'hydrate de doxycycline)

Comprimés ^{Pr}Teva-Doxycycline

Comprimés d'hydrate de doxycycline, USP

100 mg de doxycycline (sous forme d'hydrate de doxycycline)

Antibiotique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 2 novembre 2018

N° de contrôle de la présentation : 215005

NOM DU MÉDICAMENT

Capsules ^{Pr}Teva-Doxycycline

Capsules d'hyclate de doxycycline, USP

100 mg de doxycycline (sous forme d'hyclate de doxycycline)

Comprimés ^{Pr}Teva-Doxycycline

Comprimés d'hyclate de doxycycline, USP

100 mg de doxycycline (sous forme d'hyclate de doxycycline)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique

MODE D'ACTION

L'hyclate de doxycycline est un antibiotique à large spectre qui agit sur un grand nombre de germes Gram négatifs et Gram positifs. La doxycycline exerce un effet bactériostatique en inhibant la synthèse des protéines.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Teva-Doxycycline (sous forme de comprimés ou de capsules d'hyclate de doxycycline) peut être indiqué pour le traitement des infections suivantes :

Pneumonies : Pneumonie simple ou double et bronchopneumonie causées par les souches sensibles de *Streptococcus pneumoniae* et d'autres espèces du genre *Streptococcus*, du genre *Staphylococcus*, de *H. influenzae* et de *Klebsiella pneumoniae*.

Autres infections des voies respiratoires : Pharyngite, amygdalite, sinusite, otite moyenne et bronchite causées par les souches sensibles de streptocoques bêta-hémolytiques, du genre *Staphylococcus*, de *Streptococcus pneumoniae* et de *H. influenzae*.

Infections des voies

génito-urinaires :

pyélonéphrite, cystite et urétrite causées par les souches sensibles du genre *Klebsiella*, d'*Enterobacter aerogenes*, d'*E. coli*, des genres *Enterococcus*, *Staphylococcus* et *Streptococcus* et de *Neisseria gonorrhoeae* (urétrite gonococcique).

Chez des adultes atteints d'urétrite, de cervicite et de vaginite et chez qui la recherche de *Chlamydia trachomatis* ou d'*Ureaplasma urealyticum* (mycoplasme t) avait donné un résultat positif, on n'a obtenu la guérison et l'élimination des micro-organismes qu'à la fin du traitement avec l'hyclate de doxycycline par la voie **orale**. Une rechute ou une réinfection peut se produire. Le cas échéant, il semble, selon des données qui demeurent incomplètes, que l'administration d'un médicament de rechange puisse produire des effets favorables chez certains sujets. Par contre, l'effet d'un tel traitement sur la morbidité à long terme n'a pas été déterminé.

Infections de la peau et

des tissus mous :

Impétigo, furonculose, cellulite, abcès, plaies infectées et panaris superficiel causés par les souches sensibles de *Staphylococcus aureus* et *epidermidis*, du genre *Streptococcus*, d'*E. coli*, du genre *Klebsiella* et d'*Enterobacter aerogenes*.

Infections

gastro-intestinales :

causées par les souches sensibles des genres *Shigella* et *Salmonella* et *E. coli*.

On a observé une résistance aux tétracyclines chez près de 44 % des souches de *Streptococcus pyogenes* et de 74 % des souches de *Streptococcus faecalis*.

Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes et préserver l'efficacité de la doxycycline et des autres antibiotiques, il convient d'utiliser Teva-Doxycycline (sous forme de capsules ou de comprimés) seulement contre les infections causées par des bactéries dont on sait ou dont on soupçonne fortement qu'elles sont sensibles à ce produit. Lorsque des cultures ou des antibiogrammes ont été réalisés, leurs résultats devraient guider le choix ou l'adaptation du traitement antibiotique. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux ainsi que les directives officielles des autorités locales en matière de prescription d'antibiotiques pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

CONTRE-INDICATIONS

Teva-Doxycycline (sous forme de capsules ou de comprimés) est contre-indiqué chez les personnes allergiques à ce médicament, à l'une de ses composantes ou aux tétracyclines, ainsi que chez les patients atteints de myasthénie grave.

Les comprimés/capsules Teva-Doxycycline sont contre-indiqués chez les patients qui prennent de l'isotrétinoïne (voir **PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

MISES EN GARDE

Généralités

Comme les autres tétracyclines, l'hyclate de doxycycline peut former un complexe calcique stable dans les tissus ostéogènes. Toutefois, *in vitro*, elle se lie moins facilement au calcium que les autres tétracyclines. Il faut savoir que l'administration d'hyclate de doxycycline, au cours de la formation des dents (durant le dernier trimestre de la grossesse, l'allaitement, la période néonatale et la première enfance jusqu'à l'âge de 8 ans), risque d'altérer la teinte des dents de façon permanente (en jaune, gris ou brun). Cette réaction est le plus souvent associée à l'administration prolongée de tétracycline, mais elle est aussi survenue à la suite de traitements de courte durée. On a également signalé des cas d'hypoplasie de l'émail.

Par conséquent, on déconseille d'administrer Teva-Doxycycline (sous forme de capsules ou de comprimés) à ces groupes d'âge, sauf quand les autres antibiotiques ne sont pas efficaces ou qu'ils sont contre-indiqués.

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude de longue durée n'a été menée chez l'animal pour évaluer le pouvoir cancérogène de la doxycycline. Par contre, des signes d'activité cancérogène ont été observés chez le rat dans le cadre d'études sur des antibiotiques apparentés, soit l'oxytétracycline (tumeurs des surrénales et tumeurs hypophysaires) et la minocycline (tumeurs thyroïdiennes).

En outre, bien qu'aucune étude visant à évaluer la mutagénicité de la doxycycline n'ait été menée, des résultats positifs ont été obtenus *in vitro* sur des cellules mammaliennes lors d'analyses sur le cadre d'études sur des antibiotiques apparentés, soit (tétracyclines).

Appareil gastro-intestinal

Il y a eu des cas de lésions de l'œsophage (œsophagite et ulcération de l'œsophage), parfois graves, chez des patients recevant de la doxycycline. Il faut recommander aux patients de prendre Teva-Doxycycline (sous forme de capsules ou de comprimés) avec un verre d'eau entier, puis de rester en position orthostatique et de s'abstenir de s'allonger dans les deux heures suivantes. Si des symptômes comme la dysphagie ou une douleur rétrosternale apparaissent, il faut faire cesser le traitement par Teva-Doxycycline (sous forme de

capsules ou de comprimés) et chercher la présence d'une lésion de l'œsophage (voir **PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et la partie **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT**). Il ne faut pas prescrire Teva-Doxycycline (sous forme de capsules ou de comprimés) aux patients ayant des anomalies de l'œsophage, comme une sténose ou une achalasie.

Des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec l'emploi de bon d'agents antibactériens, y compris l'hyclate de doxycycline. Les MACD sont de gravité variable, pouvant aller d'une légère diarrhée à une colite mortelle. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de syndrome colectasique ou de perforation du côlon après avoir reçu un antibiotique. Des cas de MACD ont été signalés jusqu'à deux mois après l'arrêt du traitement antibiotique.

Les antibiotiques peuvent altérer la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B, lesquelles contribuent à la survenue de MACD. Les MACD, qui peuvent être réfractaires aux antibiotiques, sont une cause fréquente de morbidité et de mortalité.

En cas de MACD présumée ou confirmée, on doit instaurer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas bénins de MACD répondent généralement bien à un simple arrêt du traitement antibiotique non dirigé contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou graves, on doit envisager l'administration de liquides, d'électrolytes et d'un supplément protéique, ainsi qu'une antibiothérapie dont l'efficacité clinique contre *Clostridium difficile* est reconnue. Selon le tableau clinique, on doit procéder à une évaluation chirurgicale, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Peau

On a observé des réactions de photosensibilité qui se manifestaient par des coups de soleil exagérés, chez certains sujets qui prenaient des tétracyclines. Il faut mettre en garde les patients susceptibles de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets de la possibilité de cette réaction avec l'hyclate de doxycycline, et interrompre le traitement dès l'apparition d'un érythème cutané (voir **PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES** et la partie **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT**). Il faut recommander aux patients qui prennent de Teva-Doxycycline (sous forme de capsules ou de comprimés) d'utiliser un filtre solaire ou un écran solaire total avant de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets.

Hypersensibilité

On a signalé des réactions d'hypersensibilité associées à l'emploi de l'hyclate de doxycycline, y compris les suivantes : réaction anaphylactique, œdème angioneurotique, dyspnée, tachycardie, hypotension, péricardite, urticaire, éruption cutanée, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et érythrodermie bulleuse avec épidermolyse. Certaines de ces réactions étaient graves. En cas de réaction allergique, il faut interrompre l'administration de Teva-Doxycycline (sous forme de capsules ou de comprimés) et prescrire un traitement approprié.

L'emploi de l'hyclate de doxycycline a été associé à l'apparition de réactions auto-immunes dont les suivantes : aggravation d'un lupus érythémateux disséminé, éruption cutanée, œdème périphérique, arthralgie, myalgie, maladie sérique. Si l'on soupçonne une réaction auto-immune, il faut interrompre l'administration de Teva-Doxycycline (sous forme de capsules ou de comprimés), évaluer la fonction hépatique ainsi que la présence d'anticorps antinucléaires, de même que réaliser un hémogramme et d'autres tests appropriés.

Fonction rénale

L'effet anti-anabolique des tétracyclines peut causer une élévation du taux d'azote uréique sanguin. Selon les résultats des études menées jusqu'à maintenant, l'emploi de la doxycycline chez les patients présentant une atteinte rénale.

Sensibilité/résistance aux antimicrobiens

Prescrire Teva-Doxycycline (sous forme de capsules ou comprimés) à un patient en l'absence d'infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de lui être profitable et accroît le risque d'apparition de souches résistantes.

Administration durant la grossesse

Teva-Doxycycline (sous forme de capsules ou de comprimés) ne doit pas être administré aux femmes enceintes, sauf si, de l'avis du médecin, les bienfaits potentiels pour la mère l'emportent sur les risques encourus par le fœtus (voir la **MISE EN GARDE** au sujet de la formation des dents).

Les résultats des études menées chez l'animal indiquent que les tétracyclines traversent la barrière placentaire; on les retrouve donc dans les tissus fœtaux. Elles peuvent exercer un effet toxique sur le fœtus en pleine croissance (souvent relié à un retard du développement des os). On a également observé des signes de tératogenèse chez des animaux traités au début de la gestation.

Administration durant l'allaitement

Les tétracyclines sont excrétées dans le lait maternel. Par conséquent, l'administration d'hyclate de doxycycline n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent (voir la **MISE EN GARDE** au sujet de la formation des dents).

Administration chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants

L'administration Teva-Doxycycline (sous forme de capsules ou de comprimés) à des enfants de moins de 8 ans n'est pas recommandée, étant donné que son innocuité n'a pas été établie chez ces patients (voir la **MISE EN GARDE** au sujet de la formation des dents).

Comme les autres tétracyclines, l'hyclate de doxycycline forme un complexe stable avec le calcium dans les tissus ostéogènes. On a observé une baisse du taux de croissance du

péroné, chez des prématurés qui ont reçu des doses orales de 25 mg/kg aux 6 heures. Cet effet a disparu avec l'arrêt du traitement.

PRÉCAUTIONS

Dans les études cliniques effectuées jusqu'ici chez les sujets atteints d'une dysfonction rénale, l'administration d'hydrate de doxycycline n'a pas été associée à une augmentation de la concentration plasmatique ni de la demi-vie plasmatique de ce médicament. On peut donc administrer à ces sujets la posologie normale d'hydrate de doxycycline. Même si on n'a observé aucune augmentation de la toxicité chez ces patients, il faut envisager la possibilité d'un accroissement de la toxicité hépatique ou autre, jusqu'à ce qu'on dispose de plus de données sur la biotransformation de la doxycycline en pareilles circonstances.

Il faut éviter d'administrer de l'hydrate de doxycycline en même temps que des agents hépatotoxiques.

L'utilisation des antibiotiques peut parfois entraîner une prolifération de micro-organismes non sensibles, y compris de champignons; il est donc essentiel de mettre le patient sous observation.

Il faut laisser savoir aux patients que l'utilisation de la doxycycline pourrait augmenter l'incidence des candidoses vaginales (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** et la partie **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT**).

L'emploi des tétracyclines, doxycycline comprise, a été associé à des cas d'hypertension intracrânienne bénigne. Bien que l'hypertension intracrânienne bénigne soit habituellement passagère, des cas de cécité permanente secondaire à cette affection ont été signalés chez des patients traités par des tétracyclines, dont la doxycycline. L'apparition de troubles visuels durant le traitement commande une évaluation ophtalmologique immédiate. Comme la pression intracrânienne peut demeurer élevée pendant des semaines après l'arrêt du traitement, les patients doivent être suivis jusqu'à ce que leur état se stabilise. Étant donné que l'isotrétinoïne est également associée à l'hypertension intracrânienne bénigne, l'utilisation concomitante de cet agent et de doxycycline doit être évitée (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Des cas de lésions œsophagiennes comprenant l'œsophagite et l'ulcération de l'œsophage ont été rapportés chez des patients recevant de l'hydrate de doxycycline par voie orale. La plupart de ces patients avaient pris le médicament juste avant le coucher et/ou sans avoir pris une quantité suffisante de liquide (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Dans une telle éventualité, il faut cesser de prendre jusqu'à la guérison. L'administration d'antiacides et/ou de cimétidine a procuré un soulagement lors du traitement de tels cas. **POUR RÉDUIRE LE RISQUE DE LÉSIONS ŒSOPHAGIENNES, IL FAUT DEMANDER AUX PATIENTS DE PRENDRE L'HYCLATE DE DOXYCYCLINE AVEC UNE QUANTITÉ SUFFISANTE DE LIQUIDE ET DE DEMEURER EN POSITION DEBOUT OU ASSISE LE DOS BIEN DROIT.** Teva-Doxycycline (sous forme de capsules ou de comprimés) ne doit pas être pris au coucher.

Si le traitement par Teva-Doxycycline (sous forme de capsules ou de comprimés) est suivi à long terme, il faut effectuer périodiquement des analyses de laboratoire de la fonction des systèmes et organes, y compris de la fonction hématopoïétique, rénale et hépatique. Chez les patients prenant ce médicament à une teneur élevée pendant de longues périodes, il faut effectuer des tests de la fonction hépatique à intervalles réguliers.

Interactions médicamenteuses

On doit faire preuve de prudence au moment d'administrer l'hyclate de doxycycline à des patients qui prennent également des anticoagulants par voie orale. Étant donné que les tétracyclines réduisent l'activité de la prothrombine plasmatique, il peut être nécessaire de réduire la posologie des anticoagulants chez ces patients.

Les antiacides qui renferment de l'aluminium, du calcium ou du magnésium entravent l'absorption de l'hyclate de doxycycline; ils ne doivent donc pas être administrés aux patients traités par cet antibiotique.

L'administration d'hyclate de doxycycline en concomitance avec la prise d'alcool, d'un barbiturique, de phénytoïne ou de carbamazépine (inducteurs des enzymes hépatiques) a été associée à une baisse de la demi-vie plasmatique de la doxycycline, réduisant ainsi son efficacité antibactérienne. Cet effet peut se prolonger plusieurs jours après avoir cessé de prendre la substance en cause. Par conséquent, on doit envisager la possibilité de modifier la posologie quotidienne d'hyclate de doxycycline quand il est absorbé en même temps qu'un médicament inducteur d'enzymes ou de l'alcool.

On a observé que l'administration concomitante de sulfate ferreux abaissait la concentration plasmatique de la doxycycline administrée par voie orale et raccourcissait la demi-vie plasmatique de la doxycycline en injection intraveineuse. Lorsqu'on doit administrer du fer pendant un traitement par l'hyclate de doxycycline, on recommande de respecter le plus long délai possible entre l'administration de chacun des médicaments.

On a observé que l'administration concomitante d'une dose de sous-salicylate de bismuth ou l'administration antérieure de doses multiples de cet agent réduisaient la biodisponibilité de la doxycycline prise par voie orale. En outre, on a observé que la concentration plasmatique maximale de la doxycycline diminuait de façon significative quand on administrait du sous-salicylate de bismuth 2 heures avant l'administration orale d'hyclate de doxycycline, alors que tel n'était pas le cas quand le sel de bismuth était administré 2 heures après l'hyclate de doxycycline. Pour cette raison, on déconseille de prendre du sous-salicylate de bismuth au cours d'un traitement par l'hyclate de doxycycline par la voie orale.

Étant donné que les antibiotiques bactériostatiques peuvent entraver l'effet bactéricide de la pénicilline, on recommande d'éviter d'administrer l'hyclate de doxycycline ou toute autre tétracycline en association avec de la pénicilline.

On a signalé à l'occasion que la prise concomitante d'une tétracycline et d'un contraceptif oral peut réduire l'efficacité de ce dernier.

L'administration concomitante de tétracyclines et de Penthrane (méthoxyflurane) a été associée à des cas de néphrotoxicité mortelle.

L'administration concomitante d'isotrétinoïne et de doxycycline doit être évitée, car on sait que l'isotrétinoïne est également associée à des cas d'hypertension intracrânienne bénigne (voir **PRÉCAUTIONS**).

Interférence avec les épreuves de laboratoire

La doxycycline peut occasionner des élévations erronées des taux de catécholamines urinaires durant les épreuves de dosage fluorométrique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Appareil digestif

Comme c'est le cas pour d'autres antibiotiques à large spectre administrés par voie orale ou parentérale, des troubles gastro-intestinaux tels que : diminution de l'appétit, nausées, vomissements, diarrhée, glossite, dysphagie, stomatite, proctite et entérocolite peuvent se produire; mais il est rare que ces réactions soient assez dérangeantes pour motiver l'arrêt du traitement avec l'hyclate de doxycycline. Des douleurs abdominales, de la dyspepsie, des cas de colite pseudo-membraneuse, de colite à *Clostridium difficile* et des lésions inflammatoires (avec prolifération de *Candida*) de la région anogénitale ont également été signalés. Comme la doxycycline est pratiquement tout absorbée après son administration par voie orale, les effets indésirables sur le tube digestif inférieur, particulièrement la diarrhée, sont peu fréquents.

On a signalé des cas d'œsophagite et d'ulcère de l'œsophage, parfois graves, chez des patients traités par l'hyclate de doxycycline sous forme de capsules ou de comprimés (voir **MISES EN GARDE, PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et la partie **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT**).

Système nerveux autonome

Bouffées vasomotrices.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité telles que : urticaire, œdème de Quincke, réaction anaphylactique, choc anaphylactique, réaction anaphylactoïde, purpura anaphylactoïde, dyspnée, hypotension, péricardite, œdème périphérique, maladie sérique, tachycardie et aggravation d'un lupus érythémateux disséminé ont été signalées.

Peau

Des éruptions maculopapuleuses et érythémateuses, des réactions phototoxiques, une photo-onycholyse, de l'érythème polymorphe, un syndrome de Stevens-Johnson et de l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ont également été signalés. Des cas peu fréquents de dermatite exfoliatrice ont été signalés (voir **MISES EN GARDE**, Peau).

Appareil locomoteur

Arthralgie et myalgie.

Système nerveux central

Céphalées, bombement des fontanelles chez les nouveau-nés et hypertension intracrânienne bénigne chez l'adulte. Des symptômes liés à l'hypertension intracrânienne bénigne ont été signalés, notamment la vision trouble, le scotome et la diplopie. Des cas de perte permanente de la vue ont aussi été rapportés (voir **PRÉCAUTIONS**).

Foie et voies biliaires

On a signalé des cas d'hépatotoxicité (y compris d'insuffisance hépatique, d'hépatite auto-immune et de cholestase) et d'anomalie de la fonction hépatique anormale. Comme pour les autres tétracyclines, on a signalé des cas d'hépatite et d'élévation des concentrations d'ASAT ou d'ALAT; l'importance de telles réactions reste inconnue.

Système sanguin

Anémie hémolytique, thrombopénie, neutropénie, éosinophilie et leucopénie.

Système immunitaire

Toxidermie avec éosinophilie et symptômes généraux (DRESS).

Appareils auditif et vestibulaire

Acouphène.

Épreuves de laboratoire (analyses de la fonction rénale)

On a signalé des cas d'élévation de l'azote uréique sanguin (apparemment en fonction de la dose).

Appareil urogénital

Candidose vaginale (voir **PRÉCAUTIONS**).

Autres

On a signalé une coloration brune ou noire de la thyroïde visible au microscope à la suite de l'administration de longue durée de tétracyclines. Aucune anomalie de la fonction thyroïdienne n'a été signalée à ce jour (voir **TOXICOLOGIE**, Toxicité subaiguë).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

On ne possède aucun renseignement spécifique sur les symptômes ou le traitement d'un surdosage d'hydrate de doxycycline. Ainsi, le traitement devrait être symptomatique. On peut envisager un lavage d'estomac en cas de surdosage avec la forme orale du médicament. La dialyse ne modifie pas la demi-vie sérique du médicament; par conséquent, cette intervention n'est pas utile pour traiter un surdosage.

Pour connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

POSOLOGIE

SI ON DÉPASSE LA DOSE RECOMMANDÉE, ON AUGMENTE LE RISQUE D'EFFETS INDÉSIRABLES.

Adultes

Dans la plupart des infections causées par des germes sensibles, on recommande une dose d'attaque de 200 mg de Teva-Doxycycline sous forme de capsules ou de comprimés par voie orale, en une seule prise, le premier jour, suivie d'une dose d'entretien de 100 mg, une fois par jour, administrée chaque jour au même moment.

Dans les cas d'infections plus graves (en particulier d'une infection chronique des voies urinaires), il faut administrer une dose de 200 mg par jour durant tout le traitement.

Il faut poursuivre le traitement pendant au moins 24 à 48 heures après la disparition des symptômes et de la fièvre. Toutefois, il est à noter que la concentration antibactérienne

efficace se maintient habituellement pendant 24 à 36 heures après l'arrêt du traitement par l'hyclate de doxycycline.

Dans les infections streptococciques, on doit poursuivre le traitement pendant 10 jours pour prévenir l'apparition du rhumatisme articulaire aigu ou d'une glomérulonéphrite.

Dans les infections gonococciques aiguës et non compliquées, on recommande d'administrer 200 mg immédiatement et 100 mg durant la soirée, le premier jour, et de poursuivre le traitement avec 100 mg, 2 fois par jour, pendant 3 jours.

Dans les infections non compliquées de l'urètre, de l'endocervix ou du vagin chez l'adulte, qui sont associées à *Chlamydia trachomatis* et à *Ureaplasma urealyticum*, administrer par la voie orale 100 mg, 2 fois par jour, pendant au moins 10 jours.

Dans les cas de dysfonction rénale, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie recommandée.

ADMINISTRATION

Pour réduire le risque de malaises gastriques, il faut prendre Teva-Doxycycline (sous forme de capsules ou de comprimés) avec un repas ou juste après. Comme les antiacides et les produits qui contiennent du fer entravent l'absorption du médicament, il ne faut pas les prendre en même temps que l'hyclate de doxycycline.

Il faut indiquer aux patients de prendre la dose de Teva-Doxycycline (sous forme de capsules ou de comprimés) avec un grand verre d'eau, de rester à la position orthostatique après avoir pris le médicament et de s'abstenir de s'allonger dans les 2 heures suivantes.

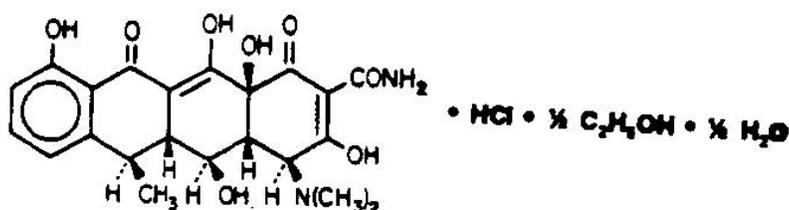
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

CHIMIE

Dénomination commune : hyclate de doxycycline

Dénomination systématique : héliéthanolate hémihydrate de chlorhydrate de diméthylamino-4 pentahydroxy-3,5,10,12,12a méthyl-6 dioxo-1,11 octahydro-1,4,4a,5,5a,6,11,12a naphtacèncarboxamide-2-(4 α ,4a α ,5 α ,5a α ,6 α ,12 α)

Formule développée :



Formule moléculaire : $(\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_8 \cdot \text{HCl})_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_6\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$

Poids moléculaire : 1025,87 g/mol

Description :

L'hyclate de doxycycline est une poudre cristalline jaune hygroscopique, très soluble dans l'eau et le méthanol, mais très peu soluble dans l'éthanol (96 pour cent); elle est soluble dans des solutions d'hydroxyde alcalin et carbonatées.

Composition :

CAPSULES TEVA-DOXYCYCLINE : Chaque capsule de gélatine dure de couleur bleue renferme de l'hyclate de doxycycline équivalent à 100 mg de doxycycline base et les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium et talc. L'enveloppe de la capsule contient : AD&C bleu n° 1, gélatine, dioxyde de titane et chacune porte une inscription imprimée à l'encre noire.

COMPRIMÉS TEVA-DOXYCYCLINE : Chaque comprimé pelliculé orange renferme de l'hyclate de doxycycline équivalent à 100 mg de doxycycline base et les ingrédients non médicinaux suivants : AD&C bleu n° 2, AD&C jaune n° 6, AD&C rouge n° 40, cellulose microcristalline, cire de carnauba, glycolate d'amidon sodique, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

FORMES PHARMACEUTIQUES

PRÉSENTATION

CAPSULES TEVA-DOXYCYCLINE : Chaque capsule de 100 mg est remplie d'une poudre jaune dans une capsule de gélatine dure de taille « 1 » à la coiffe et au corps de couleur bleu pacifique opaque, portant l'inscription imprimée à l'encre noire « NOVO » et « **100** » sur les parties opposées de la capsule.

COMPRIMÉS TEVA-DOXYCYCLINE : Comprimés pelliculés de couleur orange et de forme convexe standard à noyau jaune, portant l'inscription « **TV** » sur un côté et « **100** » sur l'autre, et renfermant de l'hyclate de doxycycline équivalant à 100 mg de doxycycline. Flacons de 100 comprimés.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'ENTREPOSAGE

Conserver les flacons entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de lumière.

MICROBIOLOGIE

La doxycycline est un antibiotique à large spectre; son activité a été démontrée *in vitro* contre les germes Gram-, les germes Gram+ et divers autres micro-organismes ci-dessous :

Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis (albus)
Streptococcus faecalis

Streptococcus pneumoniae
Streptococcus viridans
Listeria monocytogenes
Corynebacterium diphtheriae
Bacillus anthracis
Bacillus subtilis
Neisseria gonorrhoeae
Neisseria catarrhalis
Escherichia coli
Aerobacter aerogenes

Klebsiella pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Salmonella typhimurium
Salmonella typhi
Salmonella enteritidis
Shigella sonnei
Shigella flexneri
Pseudomonas aeruginosa
Haemophilus influenzae
genre *Serratia*
genre *Brucella*
genre *Proteus*
genre *Pasteurella*
Mycoplasma pneumoniae
Chlamydia trachomatis
Ureaplasma urealyticum

TESTS DE SENSIBILITÉ

Les tests de sensibilité par la méthode Kirby-Bauer des disques (à l'aide d'un disque de doxycycline à 30 µg) et par la méthode des dilutions doivent être interprétés conformément aux critères du **TABLEAU 1**.

TABLEAU 1 – Test de sensibilité

	Diamètre (mm) de la zone (disque de doxycycline à 30 µg)	CMI mg/L
Sensibilité	≥ 16	≤ 4
Résistance intermédiaire	13-15	8
Résistance	≤ 12	≥ 16

PHARMACOLOGIE

Une étude de biodisponibilité comparative, à deux permutations, à dose unique, a été effectuée auprès de 12 adultes volontaires, ayant reçu deux types de comprimés de 100 mg d'hyclate de doxycycline, les comprimés de Teva-Doxycycline à 100 mg et les comprimés de Vibra-Tabs à 100 mg. Le tableau ci-dessous présente les données pharmacocinétiques calculées pour les deux formulations :

TABLEAU 2 – Indices pharmacocinétiques des comprimés de doxycycline

Hyclate de doxycycline (2 × 100 mg) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Teva-Doxycycline* (2 × 100 mg)	Vibra-Tabs† (2 × 100 mg)	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _t (µg*h/mL)	57,78 60.21 (30)	58,68 60,41 (24)	99	88,95 - 109,60
ASC ₁ (µg*h/mL)	63,03 65.32 (27)	63,73 65,38 (22)	99	89,79 - 109,55
C _{max} (µg/mL)	3,22 3.30 (22)	3,28 3,37 (23)	98	91,58 - 105,04
t _{max} § (h)	2,38 (0.88)	2,88 (0,99)		
t _{1/2} § (h)	19,3 (5)	19,0 (3)		

* Comprimés Teva-Doxycycline à 100 mg (Teva Canada Limitée)

† Comprimés Vibra-Tabs à 100 mg (Pfizer Canada Inc.), achetés au Canada

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative, à deux permutations, à dose unique, a été effectuée auprès de 12 adultes volontaires, ayant reçu deux types de capsules de 100 mg de doxycycline, les capsules de Teva-Doxyxyline à 100 mg et les capsules de Vibramycin à 100 mg. Le tableau ci-dessous présente les données pharmacocinétiques (moyenne \pm écart-type) calculées pour les deux formulations :

TABLEAU 3 – Indices pharmacocinétiques pour les capsules de doxycycline

	Teva-Doxycycline (2 \times 100 mg)	Vibramycin (2 \times 100 mg)
Aire sous la courbe (ASC) : ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$); 0-96 heures	80,57 \pm 20,46	71,05 \pm 18,94
Concentration plasmatique maximale : C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	4,70 \pm 1,45	4,30 \pm 1,15
Délai précédant le pic plasmatique : t_{max} (h)	2,58 \pm 0,51	2,42 \pm 0,90
Demi-vie plasmatique : $t_{1/2}$ (h)	13,95 \pm 1,83	13,24 \pm 2,02
Kel (h^{-1})	0,05 \pm 0,01	0,05 \pm 0,01

Les taux sériques de doxycycline, administrée par voie orale, suivent un profil semblable à ceux obtenus après l'administration de posologies équivalentes par voie intraveineuse, comme le montre le **TABLEAU 4**. Les pics sériques des concentrations étaient légèrement supérieurs et sont apparus plus tôt après l'administration intraveineuse qu'après l'administration par voie orale (voir **TABLEAU 4**).

TABLEAU 4

Taux sériques (mg/L) obtenus après l'administration par voies orale et intraveineuse, en 60 minutes (0,5 mg/mL), d'une dose quotidienne totale de 200 mg d'hydrate de doxycycline (100 mg toutes les 12 heures) et d'une dose de 100 mg le deuxième et le troisième jour de l'administration (22 hommes volontaires/groupe).

Temps (h:min)	Taux sérique moyen i.v.	Taux sérique moyen capsule	<i>p</i>
----	----	----	
0:05	2,455	0,000	< 0,001
1:00	1,608	1,206	< 0,01
2:00	1,551	1,643	
3:00	1,421	1,482	
16:00	1,131	1,124	
11:00	0,800	0,815	
----	----	----	
13:00	2,397	1,107	< 0,001
15:00	2,130	2,000	
24:00	1,468	1,663	0,088
----	----	----	
35:00	1,734	1,725	
48:00	1,159	1,078	
----	----	----	
48:05	3,658	1,124	< 0,001
49:00	2,945	2,147	< 0,001
50:00	2,848	2,406	0,056
51:00	2,760	2,436	
54:00	2,150	1,989	
59:00	1,665	1,516	
72:00	1,021	0,945	
83:00	0,700	0,709	
96:00	0,426	0,399	
107:00	0,247	0,234	
	aire moyenne i.v.	aire moyenne capsules	
ASC (mg•h/l) 0-107 h	138	128	

Lorsqu'une valeur *p* n'est pas indiquée, $p > 0,10$.

---- heure de l'administration

Après son administration par voie orale, la doxycycline est rapidement et presque complètement absorbée. L'absorption de la doxycycline n'a pas été significativement influencée par l'ingestion de nourriture ou de lait (voir **TABLEAU 5**).

TABLEAU 5

Effet de la nourriture et du lait sur l'absorption d'une dose orale unique de doxycycline à 100 mg sous forme d'hyclate (5 hommes volontaires/groupe).

TAUX SÉRIQUES MOYENS (mg/L)			
Heures	Petit-déjeuner	À jeun	6 onces de lait
0	0	0	0
1	0,966	1,004	1,081
2	1,188	1,377	1,325
3	1,269	1,296	1,244
5	1,036	1,133	1,046
8	0,973	0,936	0,885
12	0,738	0,801	0,686
24	0,498	0,528	0,475

La doxycycline se lie à 93 % environ aux protéines plasmatiques. La demi-vie sérique de la doxycycline est de 18 heures. La doxycycline est excrétée dans l'urine (environ 35 à 40 % de la dose administrée) et dans la bile. Son volume de distribution est d'environ 0,7 L/kg. L'hémodialyse n'a pas d'effet sur sa demi-vie sérique.

L'excrétion de la doxycycline par les reins est d'environ 40 %/72 heures chez les personnes dont la fonction rénale est normale (clairance de la créatinine d'environ 75 mL/min.). Ce pourcentage d'excrétion peut chuter à seulement 1-5 %/72 heures chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min). La demi-vie sérique de la doxycycline n'augmente pas, et celle-ci ne s'accumule pas dans le sang des patients atteints de dysfonction rénale.

TOXICOLOGIE

Hyclate de doxycycline

a) Toxicité aiguë

L'étude de la toxicité aiguë de l'hyclate de doxycycline, administré par les voies orale et parentérale, chez la souris, le rat et le chien, a fourni les données suivantes :

TABLEAU 6

	DL₅₀ (IC à 95 %)	
	Voie orale (mg/kg)	Voie i.v. (mg/kg)
Souris	1900 (1696 à 128)	241 (230 à 253)
Rat	> 2000	228 (202 à 258)
Chien	> 500	> 100

La DL₅₀ de la doxycycline administrée par la voie intrapéritonéale à des rats en sevrage est de 262 (222 à 309); chez des nouveau-nés, elle est de 300 (275 à 327) mg/kg.

b) Toxicité subaiguë

Des études de toxicité subaiguë ont été effectuées chez le rat, le hamster, le chien et le singe pendant une durée de 1 à 2½ mois. La doxycycline a produit une fluorescence jaune à l'ultraviolet des os, des dents, des reins ou du foie chez toutes ces espèces animales. Chez le rat, l'administration de doses s'élevant jusqu'à 500 mg/kg/jour pendant 30 jours, n'a entraîné aucun effet toxique. Chez le hamster, l'administration de 500 ou de 250 mg/kg/jour a entraîné une perte de poids et une mort prématurée; par contre, 50 mg/kg pendant 30 jours se sont révélés non toxiques. Chez le chien, l'administration de 250 mg/kg/jour pendant 1 mois a entraîné un changement de couleur de la thyroïde, l'apparition de granulations intracytoplasmiques dans les acinus folliculaires et la formation occasionnelle de substances amorphes dans la colloïde du follicule thyroïdien.

Certaines modifications biochimiques, fonctionnelles et histologiques sont apparues dans le foie chez le chien (mais non chez le rat, le hamster ni le singe) après l'administration pendant 30 jours de 250 et de 50 mg/kg/jour, mais non après celle de 25 mg/kg/jour. Les altérations biochimiques du sang comprenaient une élévation de la phosphatase alcaline et de l'ALAT, ou une rétention de la BSP; les altérations histologiques se limitaient à une prolifération des canalicules biliaires, à des formations intracytoplasmiques dans l'hépatocyte et à une tuméfaction des cellules de Kupffer avec granulations APS-positives. Ces altérations survenues chez le chien ont disparu après le retrait du médicament.

Chez des singes ayant reçu de la doxycycline à raison de 25 et de 50 mg/kg/jour pendant 1,5 mois à 2,5 mois, le foie, les reins et les os ont montré une légère fluorescence jaune à l'ultraviolet; en outre, la thyroïde renfermait une petite quantité de granulations intracytoplasmiques.

c) Toxicité chronique

Au cours d'une étude de 18 mois portant sur la toxicité chronique chez le rat, la doxycycline a été administrée dans la ration alimentaire quotidienne à raison de 500, 250, 50 ou 0 mg/kg. Au cours du deuxième tiers de cette étude, certains rats qui recevaient 500 mg/kg/jour ont accusé une légère réduction du gain pondéral. Chez les rats ayant reçu la doxycycline pendant 6, 12 ou 18 mois, quelle que fût la dose administrée, les os, les dents ou les reins révélèrent, comme d'habitude, une fluorescence jaune à l'ultraviolet. Chez les rats ayant reçu pendant 12 mois 500 ou 250 mg/kg/jour, de même que chez les rats traités pendant 18 mois, quelle que fût la dose administrée, on a constaté une coloration de la thyroïde, de brun foncé à brun pâle. La seule autre altération ayant été observée était une diminution du glycogène hépatique chez 4 rats ayant reçu pendant 12 mois la plus forte dose à l'étude.

La doxycycline a été administrée à des beagles, à raison de 10 ou de 100 mg/kg, 6 jours par semaine. À la suite de l'administration de 100 mg/kg/jour, on a observé une hausse modérée à marquée de la phosphatase alcaline et de l'ALAT (parfois de l'ASAT). L'un des 2 chiens ayant reçu 100 mg/kg/jour accusait une légère prolifération des canalicules biliaires et des inclusions hépatocellulaires après 5 mois (biopsie) et après 12 mois (autopsie). Chez le chien, l'administration de 100 mg/kg/jour pendant des périodes de 5 et de 12 mois, et celle de 10 mg/kg/jour pendant 12 mois, ont entraîné respectivement une coloration noire et une coloration brunâtre de la thyroïde, ainsi que l'apparition de granulations intracytoplasmiques. D'autres altérations sont apparues chez le chien, qui comprenaient une vasodilatation et des foyers de nécrose sur la muqueuse du pylore et de la grosse tubérosité gastrique, ainsi qu'une fluorescence jaune des dents et des os à l'ultraviolet à la posologie de 100 mg/kg/jour.

D'autres groupes comprenant chacun 4 beagles ont reçu la doxycycline à raison de 5, de 1 ou de 0 mg/kg/jour pendant 6 mois. L'altération résultante se réduisait à une légère élévation de l'ALAT, constatée après 180 jours de traitement chez 3 chiens ayant reçu 5 mg/kg.

Au cours d'une étude de la toxicité chronique, d'une durée de 1 an, des rhésus ont été répartis en groupes de 4 recevant soit 0, 5, 25 ou 50 mg/kg/jour de doxycycline par voie orale; 100 mg/kg ont produit des symptômes gastro-intestinaux graves, tels les vomissements et la diarrhée, par exemple. L'un des 4 singes recevant 50 mg/kg/jour a accusé des signes occasionnels d'anorexie et de diarrhée pendant les 6 premiers mois de l'étude.

À l'autopsie, les altérations pathologiques importantes observées chez les singes ayant reçu 50 mg/kg/jour pendant 1 an, étaient 1) à l'œil nu, une coloration brun très pâle de la thyroïde chez l'un des 4 singes, et 2) au microscope, des inclusions cytoplasmiques brunâtres dans les cellules acineuses des follicules thyroïdiens chez 3 des 4 singes. Les os et la dentine révélaient, à l'ultraviolet, une fluorescence légère à modérée.

Lors d'une autre étude, 2 singes ont reçu 25 mg/kg/jour de doxycycline, l'un pendant 6 mois et l'autre pendant 8 mois. À l'autopsie, les examens macroscopique et histopathologique ont révélé, au rayonnement ultraviolet, une légère fluorescence jaune de l'endoste et du périoste et, au microscope, la présence d'une faible quantité de granulations intracytoplasmiques dans les cellules acineuses des follicules thyroïdiens.

Les faits essentiels qui se dégagent de ces études de la toxicité chronique peuvent se résumer comme suit :

- 1) Changement de couleur de la thyroïde et granulations intracytoplasmiques dans les cellules acineuses du follicule. Il semble toutefois que la fonction thyroïdienne ne soit pas altérée. Ce phénomène paraît résulter de l'interaction de l'antibiotique avec le système d'iodation de la glande.
- 2) Coloration jaune des os et des dents, que l'on croit attribuable à la formation d'un complexe tétracycline - calcium - phosphate.

Néanmoins, la doxycycline était bien tolérée par le rat et par le singe à des posologies qui s'élevaient même à 500 et à 50 mg/kg/jour respectivement, pendant des périodes de 18 et de 12 mois. Chez le chien, cependant, l'administration renouvelée et quotidienne de fortes doses de doxycycline par voie orale peut entraîner certaines altérations histopathologiques et fonctionnelles du foie, lesquelles sont réversibles après le retrait du médicament. Il faut noter qu'aucun effet hépatique indésirable n'a été observé chez le hamster (1 mois), le rat (18 mois) ni le singe (12 mois) ayant reçu respectivement 500, 500 et 50 mg/kg/jour. Par conséquent, et devant le fait que les vastes études cliniques que nous avons réalisées chez l'homme n'ont révélé aucune toxicité notable, nous croyons que le phénomène ci-dessus est propre à une espèce animale, en l'occurrence le chien.

d) Études sur la reproduction et la tératologie

La doxycycline n'a pas d'effet tératogène chez le rat, le lapin ni le singe.

La doxycycline a été administrée à des rats par gavage à raison de 50 et de 250 mg/kg/jour, avant et pendant 2 périodes de gestation consécutives. Aucun signe n'a révélé que la doxycycline aurait pu altérer la reproduction chez le rat.

La doxycycline a été administrée à des lapines gravides – albinos de Nouvelle-Zélande – par voie orale et à raison de 8 ou de 40 mg/kg/jour, à compter du 8^e jusqu'au 16^e jour de gestation. Un cas de spina bifida et un cas d'anencéphalie partielle sont apparus

respectivement dans la portée du groupe témoin et dans celle du groupe recevant 8 mg/kg; on croit que ces manifestations sont spontanées et provoquées par l'administration du médicament.

Au cours d'études tératologiques effectuées auprès d'un nombre restreint de singes, la doxycycline, administrée à raison de 1 à 50 mg/kg/jour, n'a produit aucun effet tératogène.

Doxycycline monohydratée

Lorsque de la doxycycline monohydratée à l'état pur a été administrée dans une suspension aqueuse à 10 %, la DL₅₀ orale chez la souris albinos mâle s'est révélée supérieure à 5000 mg/kg.

Hyclate de doxycycline avec acide ascorbique

Les études effectuées chez la souris et le rat révèlent que la DL₅₀ de la doxycycline i.v. est de 75 mg/kg chez la souris et de 88 mg/kg chez le rat. La préparation de doxycycline i.v. était alors constituée d'hyclate de doxycycline, équivalant à 100 mg de doxycycline, et de 480 mg d'acide ascorbique, sous forme de poudre stérile.

Aucun signe de toxicité médicamenteuse n'a été observé chez des chiens ayant reçu de la doxycycline i.v. sous forme d'une solution à 0,5 %, administrée à un débit de 1 mg/kg/min et à une posologie de 5 mg/kg, 20 à 21 fois par jour. Chez des chiens ayant reçu soit de la doxycycline à raison de 10 mg/kg de poids vif, 14, 16 ou 17 fois par jour, soit de 300 mg, 4 fois par jour en perfusion de 60 minutes, ou encore de 300 mg sous une forme dégradée, on a constaté une hausse des taux sériques de phosphatase alcaline et de l'ALAT. Aucune cause morphologique n'a pu être établie pour expliquer la hausse de ces enzymes, bien que l'on ait constaté une prolifération modérée des canalicules biliaires chez l'un des 2 chiens recevant de la doxycycline par voie i.v. sous une forme dégradée et à raison de 4 perfusions par jour.

Chez 8 chiens ayant reçu de la doxycycline par voie i.v. à raison de 10 mg/kg/jour (solution à 0,5 %), 5 des 24 vaisseaux ayant servi à l'injection intraveineuse ont montré des signes de thrombose avec recanalisation.

Chez 2 chiens ayant reçu de la doxycycline par voie i.v. sous une forme dégradée (30 mg/kg - solution à 0,5 %), une thrombose est apparue à 3 sites d'injection sur 6. Par contre, chez 6 chiens (18 sites d'injection) ayant reçu de la doxycycline par voie i.v. à raison de 5 mg/kg de poids vif, sous forme d'une solution à 0,5 % administrée à un débit de 1 mg/kg/min (environ 1 mL/min), aucune thrombose n'est apparue aux points d'injection.

Les études effectuées à ce jour indiquent que le chien peut tolérer une dose maximale de doxycycline i.v. de 5 mg/kg/jour pendant 21 jours consécutifs, lorsque cette dose est administrée à un débit de 1 mg/kg/min et à partir d'une solution à 0,5 %.

BIBLIOGRAPHIE

DOXYCYCLINE – GÉNÉRALITÉS

1. Aitchison WRC, Grant IWB, Gould JC. Treatment of acute exacerbations in chronic bronchitis. *Brit J Clin Pract* 1968; 22:343-45.
2. Barteaux JW. Clinical experience with doxycycline, a new tetracycline. *Intl J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1968; 1:404-405.
3. Étude de biodisponibilité comparative, à deux permutations, à dose unique, effectuée auprès de volontaires en bonne santé et à qui on a administré des capsules d'hydrate de doxycycline. Étude terminée le 17 avril 1986. Données internes de Teva Canada Limitée.
4. Étude de biodisponibilité comparative, à deux permutations, à dose unique, effectuée auprès de volontaires en bonne santé et à qui on a administré des comprimés d'hydrate de doxycycline. Étude terminée le 31 octobre 1991. Données internes de Teva Canada Limitée.

Rapports d'essais cliniques, division médicale, Pfizer Canada Inc., Montréal

1. Colemore JP, Braden B, Wilkerson R. Effectiveness of doxycycline treatment in chronic urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1966; 118-120.
2. Domesick G, McLone DG, Scotti A, Mackey DM. Use of a single dose of doxycycline monohydrate for treating gonorrheal urethritis in men. *Public Health Reports* 1969; 84:182-83.
3. Gallai Z, Sylvestre L, Breault JP. Doxycycline in the treatment of acute gonorrhea in couples. Presented at the 6th International Congress of Chemotherapy. Aug. 11-14 1969, Tokyo, Japan.
4. Gallai Z, Sylvestre L, Breault JP. Instant treatment of acute gonococcal urethritis with doxycycline. Presented at the second world congress of the Int. Soc. of Tropical Dermatology. Aug. 16-18 1969, Kyoto, Japan.
5. Grossan M. Management of infections of the ear, nose and throat with a new tetracycline antibiotic: doxycycline. *EENT Month* 1968; 47:321-24.
6. Hany A, Petite J, Robert M, Fabre J. La doxycycline en clinique (fre). *Chemotherapy* 1968; 13(Suppl):59-63.
7. Hinton NA. The effect of oral tetracycline HCl and doxycycline on the intestinal flora. *Curr Ther Res* 1970; 12:341-52.
8. Huang NN, Shang K, Basavanand N. Doxycycline treatment of children with cystic fibrosis of pancreas. *Antimicrob Agents Chemother* 1966; :127-133.

9. Isenberg D. *In Vitro* activity of doxycycline against bacteria from clinical material. *Appl Microbiol* 1967; 15(5):1074-78.
10. Kalfopoulos P et al. Absorption digestive de la doxycycline chez l'homme comparee a celle des autres tetracyclines. *Policlinique de medecine (Pr. J. Fabre) et Clinique médicale thérapeutique (Pr. R.S. Mach) de l'Universite de Genève.*
11. Lassus A. The treatment of gonorrhoea with doxycycline as a single dose. *Chemotherapy* 1968; 13(6):366-68.
12. Lundberg C, Gullers K, MaImborg AS. Antibiotics in sinus secretions. *Lancet* 1968; 2:107-108.
13. Migliardi JR, Schach von Wittenau M. Pharmacokinetic properties of doxycycline in man. In: *Proceedings of the 5th Intl Cong of Chemother, Vienna, pp. 167-172, 1967.*
14. Monnier J, Bourse R, Onfray J. Doxycycline: *In Vitro* bacteriostatic activity and serum levels in man. *Antibiotica* 1966; 4:268-82.
15. Neuvonen PJ, Gothoni G, Hackman R, Bjorksten KAF. Interference of iron with the absorption of tetracyclines in man, *Brit Med J* 1970; 4:532-34.
16. Pankey GA. Sinusitis. *Current Therapy* 1971, edited by Howard F. Conn. M.D., W.B. Saunders Co. Toronto, pp. 125-27.
17. Roberge R, Lauchance W. Etude de la doxycycline en clinique et en laboratoire. *Saguenay Med* 1968; 15:101-107.
18. Rosenblatt JE, Barrett JE, Brodie JL, Kirhy WM. Comparison of *In Vitro* Activity and Clin. Pharm. of Doxycycline and other tetracyclines. *Antimicrobial Agents Chemother* 1966; 6:134-41.
19. Schach von Wittenau M. Some pharmacokinetic aspects of doxycycline metabolism in man. *Chemotherapy* 1968; 13(Suppl):41-50.
20. Steigbigel NH, Reed CW, Finland M. Susceptibility of common pathogenic bacteria to seven tetracycline antibiotics *in vitro*. *Amer J Med Sci* 1968; 255:179-95.
21. Sylvestre L, Gallai Z. Traitement minute de la gonorrhoe par un nouveau derive de l'oxytetracycline: la doxycycline. *Union Med Can* 1968; 97:639-40.
22. Sylvestre L, Gallai Z. Instant treatment of gonorrhoea with a new oxytetracycline derivative: doxycycline (preliminary report), *Intl Clin Pharm Ther Toxicol* 1968; 1:401-403.
23. Williamson GM. Laboratory studies of Teva-Doxycycline (doxycycline) International Symposium. New resource in antibiotic therapy: doxycycline, Buenos Aires, June 14-15, 1967.

24. Williamson GM. The *in vitro* activity of Teva-Doxycycline (doxycycline). *Chemotherapy* 1968; 13(Suppl):1-6.

DOXYCYCLINE ET INSUFFISANCE RÉNALE

1. Edel. Doxycycline in renal insufficiency. VI Intern Congress of Chemotherapy. Tokyo, August 1969.
2. Fabre J, Pitton JS, Kunz JP. Distribution and excretion of doxycycline in man. *Chemotherapy* 1966; 11:73-85.
3. Fabre J Pitton JS, Virieux C, Laurencet FL, Bernhardt JP, Godel JC. Doxycycline absorption, distribution of a new broad-spectrum antibiotic in man. *Schweiz Med Wochenschr* 1967; 97(28):915-24.(translation)
4. Fabre J. Medicaments et fonctions renales. *HeIv Med Acta* 1967; 47(34):24-41.
5. Fabre J, Kunz JP, Virieux C, Laurencet JL, Pitton JS. Le comportement de la doxycycline chez l'homme. *Chemotherapy* 1968; 13(Suppl):2340.
6. Giromini M, Wasem R, Merier G, Fabre J. Influence de l'anurie et des hemodialyses sur le comportement des antibiotiques. *Praxis* 1969; 38:1181-87.
7. Laurencet FL, Fabre J. Influence de l'insuffisance renale sur le comportement de la doxycycline. *J Urol Nephrol* 1968; 74:1038-47.
8. Little PJ, Bailey FIR. Tetracyclines and renal failure. *N Z Med J* 1970; 72:183-84.
9. Mahon WA, Wittenberg JVP, Tuffnel PG. Studies on the absorption and distribution of doxycycline in normal patients and in patients with severely impaired renal function. *Can Med Assoc J* 1970; 103:1031-34.
10. Merier G, Laurencet FL, Rudhardt M, Chuit A, Fabre J. Behaviour of doxycycline in renal insufficiency. *HeIv Med Acta* 1969; 35:124-34.
11. Porpaczy P. Doxycycline(Vibramycin) in renal insufficiency. *Wien Klin Wschr.* 1970; 82:710-14.
12. Ritzerfeld W, Westerboer S, Geller R. Doxycyclin in serum, diallysate and urine in patients with renal functional disease. *Intl J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1970; 3:325-29.
13. Schach von Wittenau M, Twomey TM. The disposition of doxycycline by man and dog. *Chemotherapy* 1971; 16:217-28.
14. Schach von Wittenau, Twomey TM, Swindell AC. The disposition of doxycycline by the rat. *Chemotherapy.* 1971; 17(1):26-39.

15. Stein W, Schoog M, Franz HE. Doxycycline serum levels in patients with renal insufficiency (Ger). *Arzneim Forsch (Drug Research)*. 1969; 19:827-28.
16. Vibramycin. *Pharmacology Actua* ,September 1969; 1(8): 8.
17. Zech P, Traeger J. Tolerance de la doxycycline dans l'insuffisance renale severe. *Lyon Med* 1969; 999:943-45.

DOXYCYCLINE DANS LE TRAITEMENT DE LA GONORRHÉE

1. Caldwell JG, Wessler S, Avioli LV. Current therapy of gonorrhea. *JAMA* 1971; 218:714-17.
2. Ketterer WA. Homosexuality and venereal disease. *Medical Aspects of Human Sexuality*. December 1971; 1(4):43-50.
3. Neumann HH, Baecker JM. Treatment of gonorrhea. Penicillin or tetracyclines? *JAMA* 1972; 219:471-74.
4. Smart WH, Lighter AC. Gonorrhea, the silent epidemic. A Scientific Exhibit, 23rd Clinical Convention of the A.M.A., Denver, Colorado. November 30-December 3, 1969.

DOXYCYCLINE CONTRE LES INFECTIONS À CHLAMYDIA TRACHOMATIS ET À UREAPLASMA UREALYTICUM

1. Cunha BA, Comer JB, Jonas M. Symposium on antimicrobial therapy: The tetracyclines. *Med Clin North Am* 1982;66(1):293-302.
2. Health and Welfare Canada, Bureau of Epidemiology. *Canada Diseases Weekly Report* 1981;7(21):101-108.
3. Jaffe HW. Nongonococcal urethritis: Treatment of men and their sexual partners. *Rev Infect Dis* 1982;4(6 Suppl):S772-S777.
4. Johannisson G, Sernryd A, Lycke E. Susceptibility of *Chlamydia trachomatis* to antibiotics in vitro and in vivo. *Sex Trans Dis* 1979;6(2):50-57.
5. Lassus A, Perko RL, Stubb S, Mattila R, Jansson E. Doxycycline treatment of nongonococcal urethritis with special reference to T-strain mycoplasmas. *Br J Vener Dis* 1971;47:126-130.
6. McNeil PJ, Fiumara NJ, Caliando JJ, Benes S, McCormack WM. Evaluation of doxycycline hyclate in the treatment of nongonococcal urethritis. *Sex Transm Dis* 1981;8(2 Suppl):127-131.

7. Root TE, Edwards LID, Spengler PJ. Nongonococcal urethritis: A survey of clinical and laboratory features. *Sex Transm Dis* 1980;7(2):59-65.
8. Siboulet A, Bohbot JM, Catalan F, Siboulet A, Henry-Suchet J. Les infections uretro-genitales a *Chlamydia trachomatis*. *Bull Mem Soc Med Paris* 1982;(4):103-13.
9. Thompson SE, ed. Urogenital chlamydial infections: an international perspective with a focus on doxycycline. Proceedings of a symposium held in conjunction with The Second World Congress of Sexually Transmitted Diseases, Paris, June 1986. *Clin Ther* 1986;9(Suppl A):1-39.
10. Renseignements thérapeutiques – Capsules Vibramycin et comprimés pelliculés Vibra-Tabs, Pfizer Canada inc. Date de révision : 22 décembre 2015, numéro de contrôle : 187868.

**VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT
CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT UTILISER CE PRODUIT DE
MANIÈRE EFFICACE ET SANS DANGER**

RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS

Capsules ^{Pr}Teva-Doxycycline

Capsules d'hyclate de doxycycline, USP
100 mg de doxycycline (sous forme d'hyclate de doxycycline)

Comprimés ^{Pr}Teva-Doxycycline

Comprimés d'hyclate de doxycycline, USP
100 mg de doxycycline (sous forme d'hyclate de doxycycline)

Lisez ce dépliant attentivement avant de commencer à prendre les capsules ou les comprimés Teva-Doxycycline, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie avec votre médecin et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur les comprimés ou capsules Teva-Doxycycline.

À quel usage sont destinés les capsules/comprimés Teva-Doxycycline?

- Les capsules/comprimés Teva-Doxycycline sont employés pour traiter les infections causées par des germes (bactéries).
- Les capsules/comprimés Teva-Doxycycline **ne sont pas** destinés au traitement des infections virales (p. ex. le rhume ordinaire).

Comment les capsules/comprimés Teva-Doxycycline agissent-ils?

- Teva-Doxycycline, en capsules ou en comprimés, est un antibiotique. Il empêche les bactéries de se multiplier en bloquant certaines étapes de leur développement, ce qui permet d'éliminer l'infection.

Quels sont les ingrédients des capsules/comprimés Teva-Doxycycline?

Ingrédients médicinaux :

- Capsules/comprimés Teva-Doxycycline : Hyclate de doxycycline

Ingrédients non médicinaux :

- **CAPSULES TEVA-DOXYCYCLINE** : AD&C bleu n° 1, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, gélatine, glycolate d'amidon sodique, laurylsulfate de sodium, stéarate de magnésium et talc.
- **COMPRIMÉS TEVA-DOXYCYCLINE** : AD&C bleu n° 2, AD&C jaune n° 6, AD&C rouge n° 40, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Les capsules/comprimés Teva-Doxycycline sont offerts dans les formes pharmaceutiques suivantes :

- **CAPSULES TEVA-DOXYCYCLINE** : Capsules de gélatine dure bleues contenant 100 mg de médicament.
- **COMPRIMÉS TEVA-DOXYCYCLINE** : Comprimés pelliculés orange contenant 100 mg de médicament.

Ne prenez pas les capsules/comprimés Teva-Doxycycline si :

- Vous êtes allergique à ce médicament.
- Vous êtes allergique à l'un ou l'autre des ingrédients que renferment ces produits. Voir aussi « Quels sont les ingrédients des capsules/comprimés Teva-Doxycycline? » ci-dessus.
- Vous êtes allergique aux tétracyclines (une classe d'antibiotiques).
- Vous êtes atteint de myasthénie grave (une maladie musculaire).
- Vous prenez de l'isotrétinoïne (p. ex. Accutane). Voir la section « Pour éviter les effets secondaires et faire bon usage de ce médicament » ci-dessous.

Pour éviter les effets secondaires et faire bon usage de ce médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre les capsules/comprimés Teva-Doxycycline. Informez-le de votre état de santé ou de tout problème à cet égard, notamment :

- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- si vous allaitez ou avez l'intention de le faire, car votre bébé pourrait être exposé à une partie du médicament se retrouvant dans le lait;
Les capsules/comprimés Teva-Doxycycline ne sont pas recommandés chez les femmes qui allaitent.
- si vous avez de la difficulté à avaler;
- si vous avez un problème de santé qui affecte ou qui bloque votre œsophage (le tube par lequel les aliments passent de la bouche à l'estomac).

Les capsules/comprimés Teva-Doxycycline ne doivent pas être utilisés chez les enfants de moins de 8 ans.

Les tétracyclines, dont les capsules/comprimés Teva-Doxycycline, peuvent causer un effet secondaire grave, l'hypertension intracrânienne bénigne (pression autour du cerveau), qui s'accompagne de symptômes tels que maux de tête, nausées, vomissements et cécité. Si l'un de ces symptômes se manifeste, communiquez immédiatement avec votre médecin. Ne prenez pas d'isotrétinoïne durant un traitement par les capsules/comprimés Teva-Doxycycline, car l'isotrétinoïne peut aussi causer cet effet.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de médicaments d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou de produits de médecine douce.

Ne prenez pas les capsules/comprimés Teva-Doxycycline en concomitance avec :

- de l'alcool;
- des barbituriques (médicaments qui aident à dormir);
- de la phénytoïne (médicament pour maîtriser l'épilepsie);
- de la carbamazépine (médicament pour maîtriser l'épilepsie);
- du méthoxyflurane (un anesthésique).

Certains médicaments peuvent diminuer l'efficacité des capsules/comprimés Teva-Doxycycline, par exemple :

- les anticoagulants oraux (médicaments pour éclaircir le sang);
- la pénicilline, qui est un médicament pour le traitement des infections;
- les médicaments contre les malaises gastriques qui contiennent du sous-salicylate de bismuth;
- les médicaments contre les brûlures d'estomac qui contiennent de l'aluminium, du calcium ou du magnésium;
- les produits renfermant du fer.

Ne prenez pas ces médicaments en même temps que les capsules/comprimés Teva-Doxycycline.

Les contraceptifs oraux peuvent perdre leur efficacité s'ils sont pris pendant un traitement par les capsules/comprimés Teva-Doxycycline. Vous devriez donc utiliser une autre méthode de contraception durant la prise concomitante de ces produits, ainsi que durant les 7 jours qui suivent l'arrêt du traitement.

Comment faut-il prendre les capsules/comprimés Teva-Doxycycline?

- Prenez ce médicament conformément aux directives de votre médecin.
- N'omettez aucune dose.
- Si vous devenez enceinte, cessez immédiatement de prendre les capsules/comprimés Teva-Doxycycline et informez-en votre médecin.

- Ne prenez jamais les capsules/comprimés Teva-Doxycycline pour traiter un autre problème de santé, à moins que votre médecin ne vous y invite.
- Ce médicament a été prescrit pour votre usage personnel. Ne le partagez donc pas avec une autre personne, car même si cette dernière présente les mêmes symptômes que vous, ce médicament pourrait lui causer du tort.
- Finissez vos capsules/comprimés, même si vous vous sentez mieux.
- En effet, l'interruption du traitement avant terme peut :
 - augmenter le risque de résistance bactérienne;
 - rendre ce produit moins efficace à l'avenir.

Dose habituelle

- Prenez votre médicament selon l'horaire établi par le médecin.
- Prenez la quantité qu'il vous a prescrite.
- Prenez votre médicament pendant un repas ou après.
- Prenez votre médicament avec un verre d'eau.
- Restez debout ou assoyez-vous pour prendre votre médicament.
- Après avoir pris votre médicament, attendez au moins 1 à 2 heures avant de vous allonger.

Surdosage : Si vous croyez avoir pris une trop grande quantité de capsules/comprimés Teva-Doxycycline, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre pharmacien, un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

Dose oubliée

- Si vous avez omis de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli, sauf si l'heure du prochain comprimé ou de la prochaine capsule Teva-Doxycycline approche.
- Continuez à prendre les doses qui restent selon l'horaire établi par votre médecin.
- Ne prenez pas plus d'une dose à la fois.

Quels sont les effets secondaires possibles des capsules/comprimés Teva-Doxycycline?

Les effets indésirables présentés ici ne sont que quelques-uns de ceux que les capsules/comprimés Teva-Doxycycline peuvent avoir. Si vous ressentez un effet qui ne figure pas dans la liste ci-après, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également les sections Mises en garde et Précautions.

Clostridium difficile est une sorte de bactérie que l'on peut retrouver dans les intestins et qui peut causer de graves diarrhées ainsi qu'une inflammation intestinale (colite) chez

certain patients qui prennent des antibiotiques comme les capsules/comprimés Teva-Doxycycline. Lorsque tel est le cas, les symptômes sont :

- une diarrhée sanglante ou aqueuse avec ou sans fièvre;
- des crampes d'estomac;
- des maux d'estomac.

Si vous avez de tels symptômes, cessez de prendre les capsules/comprimés Teva-Doxycycline et communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement.

Autres effets indésirables susceptibles de survenir pendant un traitement par les capsules/comprimés Teva-Doxycycline :

- modification de la couleur des dents;
- diarrhée;
- perte d'appétit;
- nausées;
- douleurs gastriques;
- vomissements.

Si ces effets deviennent gênants, communiquez avec votre médecin.

Les capsules/comprimés Teva-Doxycycline peuvent entraîner une sensibilité au soleil.

Par conséquent :

- vous pourriez attraper un coup de soleil;
- si vous prévoyez vous exposer directement au soleil, protégez votre peau avec un écran solaire;
- évitez toute exposition excessive au soleil;
- évitez l'utilisation de lits de bronzage;
- cessez de prendre les capsules/comprimés Teva-Doxycycline si vous devenez sensible au soleil, ce que vous reconnaîtrez aux symptômes suivants, entre autres : éruptions cutanées, formation d'ampoules, poussées de boutons.

Effets secondaires graves : Fréquence et mesure à prendre			
Symptôme / Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Douleur en avalant ou difficulté à avaler	√		
Éruption cutanée	√		

Infection à levures		√	
Hypersensibilité (réaction allergique) Symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • difficulté à respirer • fréquence cardiaque rapide • étourdissements • démangeaisons • éruption cutanée • formation d'ampoules sur la peau 			√
Réactions auto-immunes Symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • enflure des mains et des pieds • douleurs musculaires et articulaires • éruptions cutanées 			√
Hypertension intracrânienne bénigne (pression sanguine élevée dans le cerveau) Symptômes : <ul style="list-style-type: none"> • maux de tête • nausées • vomissements • troubles de la vue (p. ex. vue brouillée, vision double, taches aveugles) 			√

Si vous avez un symptôme embêtant ou un effet secondaire qui n'est pas mentionné ici ou qui devient gênant au point de nuire à vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Comment conserver les capsules/comprimés Teva-Doxycycline

Conservez les flacons entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière.

Rangez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et l'étiquette.

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3

Courriel : druginfo@tevacanada.com

Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée

30 Novopharm Court

Toronto (Ontario)

Canada M1B 2K9

Dernière révision : 2 novembre 2018