

**RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES**

**CAPSULES <sup>Pr</sup>VIBRAMYCIN\***  
*capsules d'hydrate de doxycycline USP*  
*doxycycline à 100 mg*

**COMPRIMÉS PELLICULÉS <sup>Pr</sup>VIBRA-TABS\***  
*comprimés d'hydrate de doxycycline USP*  
*doxycycline à 100 mg*

*Antibiotique*

PFIZER CANADA inc.  
17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland (Québec) H9J 2M5

DATE DE RÉVISION :  
22 décembre 2015

**N° de contrôle : 187868**

\* Pfizer Canada inc.

## **NOM DES MÉDICAMENTS**

CAPSULES PrVIBRAMYCIN\*  
capsules d'hydrate de doxycycline USP  
doxycycline à 100 mg

COMPRIMÉS PELLICULÉS PrVIBRA-TABS\*  
comprimés d'hydrate de doxycycline USP  
doxycycline à 100 mg

## **CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**

Antibiotique

## **ACTION**

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

## **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

**VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** (hydrate 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 **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** (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 malades. 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 d'*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*.

On recommande de faire les cultures et les antibiogrammes appropriés avant d'amorcer un traitement avec **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** et même durant le traitement, si besoin est. On peut cependant envisager la

possibilité d'amorcer un traitement avant de connaître les résultats de ces analyses; les résultats obtenus peuvent toutefois entraîner une modification du traitement choisi.

### **CONTRE-INDICATIONS**

**VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** (hyclate de doxycycline) est contre-indiqué chez les sujets allergiques à ce médicament, à l'un des ingrédients qui entrent dans sa composition ou aux tétracyclines ainsi que chez les malades atteints de myasthénie grave.

**VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** (hyclate de doxycycline) est contre-indiqué chez les patients qui prennent de l'isotrétinoïne (*voir PRÉCAUTIONS*, Interactions médicamenteuses).

### **MISES EN GARDE**

#### Général

Comme les autres tétracyclines, **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** (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 de **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**, 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 rapporté des cas d'hypoplasie de l'émail.

Par conséquent, on déconseille d'administrer **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** 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 cancérigène de la doxycycline. Par contre, des signes d'activité cancérigène 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 des antibiotiques apparentés (tétracyclines).

#### Appareil digestif

On a signalé 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 **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** avec un verre d'eau entier, puis de rester à la verticale (debout ou assis le dos droit) et de s'abstenir de s'allonger dans les 2 heures suivantes. Si des symptômes comme la dysphagie ou une douleur rétrosternale apparaissent, il faut faire cesser le traitement par **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** et chercher la présence d'une lésion de l'œsophage (*voir PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS*).

Il ne faut pas prescrire **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** 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 nombre d'antibiotiques, y compris **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**. Les MACD sont de gravité variable, pouvant aller d'une légère diarrhée à une colite mortelle. C'est pourquoi 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 et annexes

On a observé des réactions de photosensibilité qui se manifestaient par des coups de soleil disproportionnés au degré d'exposition, 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 **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**, et interrompre le traitement dès l'apparition d'un érythème cutané (*voir PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES et RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS*). Il faut recommander aux patients qui prennent **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** 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 **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**, 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 **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** et prescrire un traitement approprié.

L'emploi de **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** 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 et maladie sérique. Si l'on soupçonne une réaction auto-immune, il faut interrompre l'administration de **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**, évaluer la fonction hépatique ainsi que la présence d'anticorps antinucléaires et 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 n'a pas entraîné d'effet anti-anabolique chez les patients présentant une atteinte rénale.

#### Administration durant la grossesse

**VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** ne doit pas être administré aux femmes enceintes, sauf si, de l'avis du médecin, les bénéfices potentiels pour la mère l'emportent sur les risques encourus par le fœtus (*voir plus haut MISES 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 de **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent (*voir plus haut MISES EN GARDE au sujet de la formation des dents*).

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

L'administration de **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** chez les enfants de moins de 8 ans n'est pas recommandée, étant donné que son innocuité n'a pas été établie chez ces patients (*voir plus haut MISES EN GARDE au sujet de la formation des dents*).

Comme les autres tétracyclines, l'hydrate 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 de **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** (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 malades la posologie normale de **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**. 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 **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** en même temps que des agents hépatotoxiques.

L'administration d'antibiotiques peut provoquer à l'occasion une prolifération de micro-organismes non sensibles à ces antibiotiques, y compris des levures; il est donc nécessaire de surveiller le malade.

Il faut informer les femmes en particulier que la prise de doxycycline s'accompagne d'un risque accru de candidose vaginale (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES** et **RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**).

Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été associés à l'emploi des tétracyclines, y compris la doxycycline. Bien que l'hypertension intracrânienne bénigne soit habituellement passagère, des cas de perte de vision permanente secondaire à cette affection ont été signalés chez des patients traités par des tétracyclines, y compris la doxycycline. L'apparition de troubles visuels durant le traitement commande une évaluation ophtalmologique immédiate. Puisque la pression intracrânienne peut demeurer élevée pendant des semaines après l'arrêt du traitement, les patients doivent faire l'objet d'un suivi jusqu'à ce que leur état se stabilise. L'emploi concomitant de doxycycline et d'isotrétinoïne doit être évité en raison du risque d'hypertension intracrânienne bénigne également associé à l'isotrétinoïne (*voir* **EFFETS INDÉSIRABLES**).

On a signalé des cas de lésions de l'œsophage, notamment d'œsophagite et d'ulcération de l'œsophage chez des patients recevant **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** par la voie orale. La plupart de ces patients avaient pris le médicament au coucher ou sans boire suffisamment de liquide (*voir* **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). En pareil cas, il faut cesser d'administrer **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** jusqu'à ce que les lésions de l'œsophage soient guéries. L'administration d'antiacides ou de cimétidine a procuré un certain soulagement dans ces cas. **POUR RÉDUIRE LE RISQUE DE LÉSIONS DE L'ŒSOPHAGE, RECOMMANDER AUX PATIENTS DE PRENDRE LES CAPSULES VIBRAMYCIN OU LES COMPRIMÉS PELLICULÉS VIBRA-TABS AVEC UNE QUANTITÉ SUFFISANTE DE LIQUIDE, EN SE TENANT DEBOUT OU ASSIS LE DOS DROIT. Il ne faut pas prendre VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS au coucher.**



Au cours d'un traitement prolongé avec **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**, on recommande d'évaluer périodiquement certaines fonctions organiques, y compris les fonctions hématopoïétique, rénale et hépatique. Les épreuves d'évaluation de la fonction hépatique doivent être effectuées à intervalles réguliers chez les patients qui reçoivent de fortes doses du médicament durant de longues périodes.

#### Interactions médicamenteuses

On doit faire preuve de prudence au moment d'administrer **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** à des patients qui prennent également des anticoagulants par la 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 **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**; ils ne doivent donc pas être administrés aux patients traités avec cet antibiotique.

L'administration de **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** (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 l'efficacité antibactérienne de cet antibiotique. 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 de **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** 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 avec **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**, 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 de **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**, alors que tel n'était pas le cas quand le sel de bismuth était administré 2 heures après **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**. Pour cette raison, on déconseille de prendre du sous-salicylate de bismuth au cours d'un traitement par **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** par la voie orale.

Étant donné que les antibiotiques bactériostatiques peuvent entraver l'effet bactéricide de la pénicilline, on recommande d'éviter d'administrer **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** ou toute autre tétracycline en association avec de la pénicilline.

On a rapporté 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'emploi concomitant de doxycycline et d'isotrétinoïne doit être évité en raison du risque d'hypertension intracrânienne bénigne également associé à l'isotrétinoïne (*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 : perte d'appétit, nausées, vomissements, diarrhée, glossite, dysphagie, stomatite, proctite et entérocolite peuvent se produire; mais il est rare que ces réactions soient assez ennuyeuses pour motiver l'arrêt du traitement avec **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** (hydrate de doxycycline). Des douleurs abdominales, de la dyspepsie (brûlures d'estomac, gastrite), des cas de colite pseudomembraneuse et de colite à *Clostridium difficile*, et des lésions inflammatoires (avec prolifération de *Candida*) de la région anogénitale ont également été rapportés. 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 œsophagien, parfois graves, chez des patients traités avec **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** (hyclate de doxycycline) sous forme de capsules ou de comprimés (*voir MISES EN GARDE, PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS*).

#### SYSTÈME NERVEUX AUTONOME

Bouffées vasomotrices.

#### HYPERSENSIBILITÉ

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

#### PEAU ET ANNEXES

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

#### APPAREIL LOCOMOTEUR

Arthralgie et myalgie.

#### SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

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

### FOIE ET VOIES BILIAIRES

On a rapporté des cas d'hépatotoxicité (y compris d'insuffisance hépatique, d'hépatite auto-immune et de cholestase) et de dysfonctionnement hépatique. 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.

### AUDITION ET APPAREIL VESTIBULAIRE

Acouphènes.

### EXAMENS (analyses de la fonction rénale)

On a rapporté des cas d'augmentation du taux d'azote uréique sanguin (apparemment proportionnelle à la dose).

### APPAREIL GÉNITO-URINAIRE

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 rapportée à ce jour (*voir TOXICOLOGIE*, Toxicité subaiguë).

## SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Nous n'avons aucun renseignement précis sur les symptômes ni sur le traitement du surdosage avec **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** (hyclate de doxycycline). En cas de surdosage, il faut interrompre l'administration du médicament. 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.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre 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 **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS** 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 le 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 avec **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**.

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 f.p.j., 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 f.p.j., 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 les capsules **VIBRAMYCIN** et les comprimés pelliculés **VIBRA-TABS/VIBRA-TABS** 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 **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS**.

Il faut indiquer aux patients de prendre les capsules **VIBRAMYCIN** et les comprimés pelliculés **VIBRA-TABS** avec un verre d'eau entier, de rester à la verticale (debout ou assis le dos droit) après avoir pris le médicament et de s'abstenir de s'allonger dans les 2 heures suivantes.

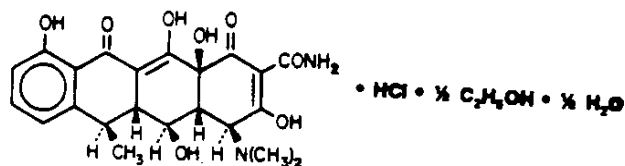
**RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES****CHIMIE**

Marques déposées : **CAPSULES VIBRAMYCIN**  
**COMPRIMÉS PELLICULÉS VIBRA-TABS**

Dénomination commune : hyclate de doxycycline

Dénomination chimique : héliéthanol hélihydrate 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-(4S,4aR,5S,5aR,6R,12aS)  
 ou  $\alpha$ -6-désoxy-5-oxytétracycline

Formule développée :



Formule moléculaire : (C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>•HCl)<sub>2</sub>•C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH•H<sub>2</sub>O

Poids moléculaire : 1025,89

**Description**

L'hyclate de doxycycline est une poudre cristalline jaune pâle qui ne dégage essentiellement aucune odeur de solvant. Elle est soluble dans l'eau et son pH (1 %, H<sub>2</sub>O) se situe entre 2 et 3. Elle se décompose, sans subir de fusion, à 201 °C.

### Composition

**CAPSULES VIBRAMYCIN** : Chaque capsule en gélatine dure, de couleur bleue, renferme de l'hydrate de doxycycline équivalant à 100 mg de doxycycline. Elle renferme également de la cellulose microcristalline et du stéarate de magnésium-laurylsulfate de sodium. La capsule même (l'enveloppe) se compose de gélatine, de bioxyde de soufre, de bioxyde de titane et de bleu n° 1 (F.D.C.). Le médicament est présenté en flacon de matière plastique (polyéthylène à haute densité) renfermant 50 capsules.

**COMPRIMÉS PELLICULÉS VIBRA-TABS** : Chaque comprimé recouvert d'une pellicule orange renferme de l'hydrate de doxycycline équivalant à 100 mg de doxycycline. Il renferme également de la cellulose microcristalline, de l'éthylcellulose, de l'hypromellose, du stéarate de magnésium-lauryl- sulfate de sodium, du propylène glycol, du talc, du bioxyde de titane, du jaune n° 6 (F.D.C.) et de l'hydroxyde d'aluminium. Les comprimés pelliculés sont présentés en flacons de matière plastique (polyéthylène à haute densité) de 100 comprimés.

## PRÉSENTATION

### **FORMES PHARMACEUTIQUES**

**CAPSULES VIBRAMYCIN à 100 mg** : capsules bleues de gélatine dure portant l'inscription « VIBRA/PFIZER 095 » à l'encre noire et renfermant de l'hydrate de doxycycline équivalant à 100 mg de doxycycline. Flacons de 50 capsules.

**COMPRIMÉS PELLICULÉS VIBRA-TABS à 100 mg** : comprimés pelliculés de couleur orange renfermant de l'hydrate de doxycycline équivalant à 100 mg de doxycycline. Flacons de 100 comprimés.

### CONSERVATION

Les **CAPSULES VIBRAMYCIN** (hydrate de doxycycline) à 100 mg et les comprimés **VIBRA-TABS** (hydrate de doxycycline) à 100 mg craignent la lumière. Conserver entre 15 et 30 °C. Délivrer dans un contenant opaque.



## 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 diphteriae*  
*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*

Les médicaments qui appartiennent au groupe des tétracyclines ont un spectre antimicrobien très similaire et le phénomène de résistance croisée entre ces médicaments est courant.

### ÉPREUVE DE SENSIBILITÉ

Le **TABLEAU 1** présente les critères d'interprétation des antibiogrammes par la méthode des disques de Kirby-Bauer (disque de 30 µg de doxycycline) et par la méthode de dilution.

**TABLEAU 1**

ÉPREUVE DE SENSIBILITÉ

	DIAMÈTRE DE LA ZONE (disque de 30 µg de doxycycline) mm	C.M.I. mg/L
Sensible	≥ 16	≤ 4
Moyennement sensible	13 à 15	8
Résistant	≤ 12	≥ 16

**PHARMACOLOGIE**

Comme l'indique le **TABLEAU 2**, les concentrations plasmatiques de la doxycycline, administrée par la voie orale, sont similaires à celles de la doxycycline administrée par la voie intraveineuse, à des doses équivalentes. Les concentrations plasmatiques maximales ont été légèrement plus élevées et ont été atteintes plus rapidement après l'administration intraveineuse comparativement à l'administration orale (*voir le **TABLEAU 2***).

**TABLEAU 2**

Concentrations plasmatiques (mg/L) après l'administration orale ou la perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes (0,5 mg/mL) d'une dose quotidienne totale de 200 mg d'hydrate de doxycycline, le premier jour (100 mg aux 12 heures), et d'une dose de 100 mg les deuxième et troisième jours (22 volontaires de sexe masculin par groupe).

Temps (h:min)	Concentration plasmatique moyenne sol. i.v.	Concentration plasmatique moyenne capsules	<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	
ASC (mg·h/L) 0 - 107 h	Aire moyenne (sol. i.v.) 138	Aire moyenne (capsules) 128	

Lorsqu'il n'est pas indiqué,  $p > 0,10$ .

— correspond à l'heure de l'administration du médicament.

La doxycycline a été rapidement et presque complètement absorbée à la suite de l'administration par la voie orale. L'absorption de la doxycycline n'a pas été altérée de façon significative par l'ingestion d'aliments ou de lait (voir le **TABLEAU 3**).

**TABLEAU 3**

Effet des aliments ou du lait sur l'absorption d'une seule dose de 100 mg d'hyclate de doxycycline administrée par la voie orale (5 volontaires de sexe masculin par groupe).

CONCENTRATION PLASMATIQUE MOYENNE (mg/L)			
Heure	Petit déjeuner	À jeun	200 mL 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

Le taux de fixation protéique de la doxycycline est d'environ 93 % et sa demi-vie plasmatique est de 18 heures. La doxycycline est éliminée dans l'urine (environ 35 à 40 % de la dose administrée) et dans la bile. Le volume de distribution est de 0,7 L/kg environ. L'hémodialyse n'altère pas la demi-vie plasmatique.

Chez les sujets dont la fonction rénale est normale, le taux d'excrétion rénale de la doxycycline est d'environ 40 % en 72 heures (clairance de la créatinine : 75 mL/min). Ce taux d'excrétion peut baisser jusqu'à 1 à 5 % en 72 heures chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min). La demi-vie plasmatique de la doxycycline n'augmente pas et le médicament ne s'accumule pas non plus dans le sang des patients présentant une atteinte de la fonction 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 :

	DL <sub>50</sub> (limites de confiance : 95 %)	
	orale mg/kg	i.v. mg/kg
Souris	1900 (1696 à 2128)	241 (230 à 253)
Rat	> 2000	228 (202 à 258)
Chien	> 500	> 100

La DL<sub>50</sub> 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/j pendant 30 jours, n'a entraîné aucun effet toxique. Chez le hamster, l'administration de 500 ou de 250 mg/kg/j 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/j 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/j, mais non après celle de 25 mg/kg/j. 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/j pendant 1½ mois à 2½ 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/j 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 révélaient, comme d'habitude, une fluorescence jaune à l'ultraviolet. Chez les rats ayant reçu pendant 12 mois 500 ou 250 mg/kg/j, 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/j, 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/j 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/j pendant des périodes de 5 et de 12 mois, et celle de 10 mg/kg/j 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/j.

D'autres groupes comprenant chacun 4 beagles ont reçu la doxycycline à raison de 5, de 1 ou de 0 mg/kg/j 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/j de doxycycline par voie orale ; 100 mg/kg ont produit des symptômes gastro-intestinaux graves, tels le vomissement et la diarrhée, par exemple. L'un des 4 singes recevant 50 mg/kg/j 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/j 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/j 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/j 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/j. 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/j, 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/j, à compter du 8<sup>e</sup> jusqu'au 16<sup>e</sup> 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/j, n'a produit aucun effet tératogène.

Monohydrate de doxycycline

Lorsque du monohydrate de doxycycline à l'état pur a été administré dans une suspension aqueuse à 10 %, la DL<sub>50</sub> 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 DL<sub>50</sub> de **VIBRAMYCIN I.V.** (doxycycline) est de 75 mg/kg chez la souris et de 88 mg/kg chez le rat. La préparation



**VIBRAMYCIN I.V.** était alors constituée d'hyclate de doxycycline, équivalent 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 **VIBRAMYCIN I.V.** sous forme d'une solution à 0,5 %, administrée à un débit de 1 mg/kg/min et suivant une posologie de 5 mg/kg, 20 à 21 fois par jour. Chez des chiens qui avaient reçu **VIBRAMYCIN I.V.** à raison soit 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 la 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 **VIBRAMYCIN I.V.** sous une forme dégradée et à raison de 4 perfusions par jour.

Chez 8 chiens ayant reçu **VIBRAMYCIN I.V.** à raison de 10 mg/kg/j (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 **VIBRAMYCIN I.V.** sous une forme dégradée (30 mg/kg - solution à 0,5 %), une thrombose est apparue à 3 points d'injection sur 6. Par contre, chez 6 chiens (18 points d'injection) ayant reçu **VIBRAMYCIN 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 **VIBRAMYCIN I.V.** de 5 mg/kg/j 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****VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS EN GÉNÉRAL**

1. AITCHISON, W.R.C., I.W.B. GRANT et J.C. GOULD. «Treatment of acute exacerbations in chronic bronchitis», *Brit J Clin Pract*, 1968, vol. 22, p. 343-345.
2. BARTEAUX, J.W. «Clinical experience with doxycycline, a new tetracycline», *Intl J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1968, vol. 1, p. 404-405.

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

1. COLEMORE, J.P., B. BRADEN et R. WILKERSON. «Effectiveness of doxycycline treatment in chronic urinary tract infections», *Antimicrob Agents Chemother*, 1966, p. 118-120.
2. DOMESCIK, G., D.G. McLONE, A. SCOTTI et D.M. MACKEY. «Use of a single dose of doxycycline monohydrate for treating gonorrheal urethritis in men», *Public Health Reports*, 1969, vol. 84, p. 182-183.
3. GALLAI, Z., L. SYLVESTRE et J.P. BREAUULT. «Doxycycline in the treatment of acute gonorrhea in couples», présenté lors du 6<sup>e</sup> Congrès international de chimiothérapie, du 11 au 14 août 1969, à Tokyo, Japon.
4. GALLAI, Z., L. SYLVESTRE et J.P. BREAUULT. «Instant treatment of acute gonococcal urethritis with doxycycline», présenté lors du Deuxième Congrès mondial de l'Int. Soc. of Tropical Dermatology, du 16 au 18 août 1969, Kyoto, Japon.
5. GROSSAN, M. «Management of infections of the ear, nose & throat with a new tetracycline antibiotic: doxycycline», *EENT Month*, 1968, vol. 47, p. 321-324.
6. HANY, A., J. PETITE, M. ROBERT et J. FABRE. «La doxycycline en clinique (fre)», *Chemotherapy*, 1968, vol. 13 (suppl.), p. 59-63.
7. HINTON, N.A., «The effect of oral tetracycline HCl and doxycycline on the intestinal flora», *Curr Ther Res*, 1970, vol. 12, p. 341-352.
8. HUANG, N.N., K. SHENG et N. BASAVANAND. «Doxycycline treatment of children with cystic fibrosis of pancreas», *Antimicrob Agents Chemother*, 1966, p. 127-133.
9. ISENBERG, HENRY D. «In vitro activity of doxycycline against bacteria from clinical material», *Appl Microbiol*, 1967, vol. 15, n° 5, p. 1074-1078.
10. KALFOPOULOS, P. et coll. «Absorption digestive de la doxycycline chez l'homme comparée à celle des autres tétracyclines», *Polyclinique de Médecine (Pr J Fabre) et Clinique médicale thérapeutique (Pr RS Mach) de l'Université de Genève*,
11. LASSUS, A. «The treatment of gonorrhea with doxycycline as a single dose», *Chemotherapy*, 1968, vol. 13, n° 6, p. 366-368.

12. LUNDBERG, C., K. GULLERS et A.S. MALMBORG. «Antibiotics in sinus secretions», *Lancet*, 1968, vol. 2, p. 107-108.
13. MIGLIARDI, J.R. et M. SCHACH VON WITTENAU. «Pharmacokinetic properties of doxycycline in man», *Proceedings of the 5th Intl Cong of Chemother*, Vienne, 1967, p. 167-172.
14. MONNIER, J., R. BOURSE et J. ONFRAY. «Doxycycline: *in vitro* bacteriostatic activity and serum levels in man», *Antibiotica*, 1966, vol. 4, p. 268-282.
15. NEUVONEN, P.J., G. GOTHONI, R. HACKMAN et K.A.F. BJORKSTEN. «Interference of iron with the absorption of tetracyclines in man», *Brit Med J*, 1970, vol. 4, p. 532-534.
16. PANKEY, G.A., «Sinusitis», *Current Therapy 1971*, édit. HOWARD F. CONN., M.D., W.B. Saunders Co., Toronto, p. 125-127.
17. ROBERGE, R. et W. LACHANCE. «Etude de la doxycycline en clinique et en laboratoire», *Saguenay Méd*, 1968, vol. 15, p. 101-107.
18. ROSENBLATT, J.E., J.E. BARRETT, J.L. BRODIE et W.M. KIRHY. «Comparison of *in vitro* activity and clin. pharm. of doxycycline and other tetracyclines», *Antimicrobial Agents Chemother*, 1966, vol. 6, p. 134-141.
19. SCHACH VON WITTENAU, M. «Some pharmacokinetic aspects of doxycycline metabolism in man», *Chemotherapy*, 1968, vol. 13 (suppl.) p. 41-50.
20. STEIGBIGEL, N.H., C.W. REED et M. FINLAND. «Susceptibility of common pathogenic bacteria to seven tetracycline antibiotics *in vitro*», *Amer J Med Sci* 1968, vol. 255, p. 179-195.
21. SYLVESTRE, L. et Z. GALLAI. «Traitement minute de la gonorrhée par un nouveau dérivé de l'oxytétracycline: la doxycycline», *Union Méd Can*, 1968, vol. 97, p. 639-640.
22. SYLVESTRE, L. et Z. GALLAI. «Instant treatment of gonorrhea with a new oxytetracycline derivative: doxycycline», (rapport préliminaire), *Intl Clin Pharm Ther Toxicol*, 1968, vol. 1, p. 401-403.
23. WILLIAMSON, G.M. «Laboratory studies of Vibramycin (doxycycline)», colloque international intitulé «New resource in antibiotic therapy: doxycycline», Buenos Aires, 14 et 15 juin 1967.
24. WILLIAMSON, G.M. «The *in vitro* activity of Vibramycin (doxycycline)», *Chemotherapy*, 1968, vol. 13 (suppl.), p. 1-6.

### **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS ET L'INSUFFISANCE RÉNALE**

1. EDEL. «Doxycycline in renal insufficiency», *VI<sup>e</sup> Congrès intern. de chimiothérapie*, Tokyo, août 1969.
2. FABRE, J., J.S. PITTON et J.P. KUNZ. «Distribution and excretion of doxycycline in man», *Chemotherapy*, 1966, vol. 11, p. 73-85.

3. FABRE, J., J.S. PITTON, C. VIRIEUX, F.L. LAURENCET, J.P. BERNHARDT et J.C. GODEL. «Doxycycline absorption, distribution of a new broad-spectrum antibiotic in man», *Schweiz Med Wochenschr*, 1967, vol. 97, n° 28, p. 915-924 (traduction).
4. FABRE, J. «Médicaments et fonctions rénales», *Helv Med Acta*, 1967, vol. 47, n° 34, p. 24-41.
5. FABRE, J., J.P. KUNZ, C. VIRIEUX, J.L. LAURENCET et J.S. PITTON. «Le comportement de la doxycycline chez l'homme», *Chemotherapy*, 1968, vol. 13 (suppl.), p. 23-40.
6. GIROMINI, M., R. WASEM, G. MÉRIER et J. FABRE. «Influence de l'anurie et des hémodialyses sur le comportement des antibiotiques», *Praxis*, 1969, vol. 38, p. 1181-1187.
7. LAURENCET, F.L. et J. FABRE. «Influence de l'insuffisance rénale sur le comportement de la doxycycline», *J Urol Nephrol*, 1968, vol. 74, p. 1038-1047.
8. LITTLE, P.J. et R.R. BAILEY. «Tetracyclines and renal failure», *N Z Med J*, 1970, vol. 72, p. 183-184.
9. MAHON, W.A., J.V.P. WITTENBERG et P.G. TUFFNEL. «Studies on the absorption and distribution of doxycycline in normal patients and in patients with severely impaired renal function», *Can Med Assoc J*, 1970, vol. 103, p. 1031-1034.
10. MÉRIER, G., F.L. LAURENCET, M. RUDHARDT, A. CHUIT et J. FABRE. «Behaviour of doxycycline in renal insufficiency», *Helv Med Acta*, 1969, vol. 35, p. 124-134.
11. PORPACZY, P. «Doxycyclin (Vibramycin) in renal insufficiency», *Wien Klin Wschr*, 1970, vol. 82, p. 710-714.
12. RITZERFELD, W., S. WESTERBOER et R. GELLER. «Doxycyclin in serum, dialysate and urine in patients with renal functional disease», *Intl J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1970, vol. 3, p. 325-329.
13. SCHACH VON WITTENAU, M. et T.M. TWOMEY. «The disposition of doxycycline by man and dog», *Chemotherapy*, 1971, vol. 16, p. 217-228.
14. SCHACH VON WITTENAU, M., T.M. TWOMEY et A.C. SWINDELL. «The disposition of doxycycline by the rat», *Chemotherapy*, 1971, vol. 17, n° 1, p. 26-39.
15. STEIN W, SCHOOG, M. et H.E. FRANZ. «Doxycycline serum levels in patients with renal insufficiency (Ger)», *Arzneim Forsch (Recherche pharmacologique)* 1969, vol. 19, p. 827-828.
16. «Vibramycin», *Pharmacology Actua*, septembre 1969, vol. 1, n° 8, p. 8.
17. ZECH, P. et J. TRAEGER. «Tolérance de la doxycycline dans l'insuffisance rénale sévère», *Lyon Méd*, 1969, vol. 222, p. 943-945.

### **VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS CONTRE LA GONORRHÉE**

1. CALDWELL, J.G., S. WESSLER et L.V. AVIOLI. «Current therapy of gonorrhea», *JAMA*, 1971, vol. 218, p. 714-717.
2. KETTERER, W.A. «Homosexuality and venereal disease», *Medical Aspects of Human Sexuality*, décembre 1971, vol. 1 n° 4, p. 43-50.
3. NEUMANN, H.H. et J.M. BAECKER. «Treatment of gonorrhea. Penicillin or tetracyclines?», *JAMA*, 1972, vol. 219, p. 471-474.
4. SMART, W.H. et A.C. LIGHTER. «Gonorrhea, the silent epidemic», *Exposition scientifique, 23<sup>e</sup> Congrès clinique de l'A.M.A.*, Denver, Colorado, du 30 novembre au 3 décembre 1969.

**VIBRAMYCIN/VIBRA-TABS CONTRE LES INFECTIONS À CHLAMYDIA TRACHOMATIS ET À UREAPLASMA UREALYTICUM**

1. CUNHA, B.A., J.B. COMER et M. JONAS. «Symposium on antimicrobial therapy: The tetracyclines», *Med Clin North Am*, 1982, vol. 66, n° 1, p. 293-302.
2. Santé et Bien-être social Canada, Bureau d'épidémiologie. *Rapport hebdomadaire des maladies au Canada*, 1981, vol. 7, n° 21, p. 101-108.
3. JAFFE, H.W. «Nongonococcal urethritis: Treatment of men and their sexual partners», *Rev Infect Dis*, 1982, vol. 4 (suppl. 6), p. S772-S777.
4. JOHANNISSON, G., A. SERNRYD et E. LYCKE. «Susceptibility of *Chlamydia trachomatis* to antibiotics *in vitro* and *in vivo*», *Sex Transm Dis*, 1979, vol. 6 n° 2, p. 50-57.
5. LASSUS, A., R.L. PERKO, S. STUBB, R. MATTILA et E. JANSSON. «Doxycycline treatment of nongonococcal urethritis with special reference to T-strain mycoplasmas», *Br J Vener Dis*, 1971, vol. 47, p. 126-130.
6. McNEIL, P.J., N.J. FIUMARA, J.J. CALIANDO, S. BENES et W.M. McCORMACK, «Evaluation of doxycycline hyclate in the treatment of nongonococcal urethritis», *Sex Transm Dis*, 1981, vol. 8 (suppl. 2), p. 127-131.
7. ROOT, T.E., L.D. EDWARDS et P.J. SPENGLER. «Nongonococcal urethritis: A survey of clinical and laboratory features», *Sex Transm Dis*, 1980, vol. 7, n° 2, p. 59-65.
9. SIBOULET, A., J.M. BOHBOT, F. CATALAN, A. SIBOULET et J. HENRY-SUCHET. «Les infections uréthro-génitales à *Chlamydia trachomatis*», *Bull Mém Soc Méd*, Paris, 1982, n° 4, p. 103-113.
10. THOMPSON, S.E., réd. «Urogenital chlamydial infections: an international perspective with a focus on doxycycline», compte rendu d'un colloque tenu conjointement avec le Deuxième Congrès mondial des maladies transmises sexuellement, Paris, juin 1986. *Clin Ther*, 1986, vol. 9 (suppl. A), p. 1-39.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE  
DE VOTRE MÉDICAMENT**

**RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS**

**Capsules Vibramycin  
Capsules d'hyclate de doxycycline USP**

**Comprimés pelliculés Vibra-Tabs  
Comprimés d'hyclate de doxycycline USP**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre Vibramycin/Vibra-Tabs et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de Vibramycin/Vibra-Tabs.

**Pourquoi Vibramycin/Vibra-Tabs est-il utilisé?**

- Vibramycin/Vibra-Tabs est utilisé pour traiter des infections causées par des bactéries (germes).
- Vibramycin/Vibra-Tabs n'est **PAS** efficace contre les infections virales (p. ex. le rhume).

**Comment Vibramycin/Vibra-Tabs agit-il?**

- Vibramycin/Vibra-Tabs 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 de Vibramycin/Vibra-Tabs?**

Ingrédients médicinaux :

- Vibramycin/Vibra-Tabs : hyclate de doxycycline.

Ingrédients non médicinaux :

- Vibramycin : bleu n° 1 (F.D.C.), gélatine, stéarate de magnésium-laurylsulfate de sodium, cellulose microcristalline, bioxyde de soufre, bioxyde de titane.
- Vibra-Tabs : hydroxyde d'aluminium, éthylcellulose, jaune n° 6 (F.D.C.), hypromellose, stéarate de magnésium-laurylsulfate de sodium, cellulose microcristalline, propylène glycol, talc, bioxyde de titane.

**Vibramycin/Vibra-Tabs est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

- Vibramycin : capsules de doxycycline à 100 mg (sous forme d'hyclate de doxycycline). Les capsules sont de couleur bleue.
- Vibra-Tabs : comprimés de doxycycline à 100 mg (sous forme d'hyclate de doxycycline). Les comprimés sont de couleur orange pâle.

**Ne prenez pas Vibramycin/Vibra-Tabs si :**

- Vous êtes allergique à ce médicament.
- Vous êtes allergique à tout ingrédient de l'un ou l'autre de ces produits. Consultez aussi la section « Quels sont les ingrédients de Vibramycin/Vibra-Tabs? » 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). Reportez-vous à la section « Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Vibramycin/Vibra-Tabs » ci-dessous.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Vibramycin/Vibra-Tabs, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- Vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir.
- Vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. Votre bébé pourrait recevoir une certaine quantité du médicament dans votre lait.
- Vibramycin/Vibra-Tabs n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent.
- Vous avez de la difficulté à avaler.
- Vous avez un problème de santé qui touche ou qui bloque le tube qui transporte les aliments de votre bouche à votre estomac (l'œsophage).

Vibramycin/Vibra-Tabs ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 8 ans.

Les tétracyclines, dont Vibramycin/Vibra-Tabs, 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 perte de vision. Si cela vous arrive, communiquez immédiatement avec votre médecin. Ne prenez pas d'isotrétinoïne durant un traitement par Vibramycin/Vibra-Tabs, car l'isotrétinoïne peut aussi causer cet effet.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez : médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits de médecine douce; etc.**

Ne prenez pas Vibramycin/Vibra-Tabs avec :

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

Vibramycin/Vibra-Tabs peut devenir moins efficace si on le prend avec certains médicaments, dont les suivants :

- médicaments pour « éclaircir le sang » (anticoagulants pris par la bouche);
- pénicilline (médicament pour traiter les infections);
- médicaments contre les malaises d'estomac contenant du sous-salicylate de bismuth;
- médicaments contre les brûlures d'estomac contenant de l'aluminium, du calcium ou du magnésium;
- produits contenant du fer.

Ne prenez pas ces médicaments à la même heure que Vibramycin/Vibra-Tabs.

**Les contraceptifs oraux peuvent perdre leur efficacité si on les prend durant un traitement par Vibramycin/Vibra-Tabs.** Vous devriez utiliser une autre méthode de contraception durant un traitement par l'un ou l'autre de ces produits ainsi que durant les 7 jours qui suivent l'arrêt du traitement.

#### **Comment prendre Vibramycin/Vibra-Tabs :**

- Prenez ce médicament en suivant les directives de votre médecin à la lettre.
- Ne sautez aucune dose.
- Cessez immédiatement de prendre Vibramycin/Vibra-Tabs si vous devenez enceinte.
- Si vous devenez enceinte, dites-le à votre médecin.
- N'utilisez pas Vibramycin/Vibra-Tabs pour traiter un autre problème médical à moins d'un avis contraire de votre médecin.
- Ce médicament a été prescrit uniquement pour vous. N'en donnez pas à d'autres personnes, même si elles présentent des symptômes semblables aux vôtres; ce médicament pourrait leur nuire.
- Ne cessez pas de prendre ce médicament avant d'avoir pris toutes les doses prescrites, même si vous vous sentez mieux en cours de traitement.
- Cesser de prendre ce médicament avant la fin du traitement pourrait :
  - augmenter le risque que la bactérie devienne résistante au médicament;
  - rendre ce produit moins efficace à l'avenir.

#### **Dose habituelle :**

- Prenez votre médicament aux moments indiqués par votre médecin.
- Prenez la quantité de médicament prescrite par votre médecin.
- Prenez votre médicament pendant ou après un repas.
- Prenez votre médicament avec un verre d'eau.
- Prenez votre médicament en vous tenant debout ou assis.
- Après avoir pris votre médicament, attendez au moins 1 à 2 heures avant de vous allonger.



**Surdosage :**

Si vous croyez avoir pris trop de Vibramycin/Vibra-Tabs, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

**Dose oubliée :**

- Si vous oubliez de prendre une dose de Vibramycin/Vibra-Tabs, prenez-la le plus rapidement possible, à moins qu'il ne soit presque temps de prendre la dose suivante.
- Continuez à prendre les doses suivantes selon l'horaire établi par votre médecin.
- Ne prenez jamais deux doses à la fois.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Vibramycin/Vibra-Tabs?**

En prenant Vibramycin/Vibra-Tabs, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la rubrique « Mises en garde et précautions ».

*Clostridium difficile* est un type de bactérie qui est présente dans les intestins. Elle peut causer une diarrhée grave et une inflammation des intestins (colite) chez certains patients qui prennent des antibiotiques comme Vibramycin/Vibra-Tabs. En voici les symptômes :

- diarrhée liquide ou qui contient du sang, accompagnée ou non de fièvre;
- crampes d'estomac;
- maux de ventre.

Si vous ressentez ces symptômes, cessez de prendre Vibramycin/Vibra-Tabs et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Autres effets secondaires susceptibles de se manifester au cours d'un traitement par Vibramycin/Vibra-Tabs :

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

Si ces effets vous dérangent, communiquez avec votre médecin.

Vous pourriez devenir sensible à la lumière du soleil pendant que vous prenez Vibramycin/Vibra-Tabs.

- Vous pourriez attraper un coup de soleil.
- Si vous prévoyez vous exposer directement à la lumière du soleil, protégez votre peau en y appliquant un écran solaire.

- Évitez toute exposition excessive au soleil.
- Évitez l'utilisation de lits de bronzage.
- Cessez d'utiliser Vibramycin/Vibra-Tabs si vous développez une sensibilité à la lumière, dont les symptômes peuvent comprendre une éruption cutanée, des ampoules et des poussées de boutons.

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
Douleur en avalant ou difficulté à avaler	√		
Éruption	√		
Infection à levures		√	
Hypersensibilité (réaction allergique) Symptômes : - difficulté à respirer - battements de cœur rapides - étourdissements - démangeaisons - éruption - formation d'ampoules sur la peau			√
Réactions auto-immunes Symptômes : - enflure des mains et des pieds - douleurs musculaires et articulaires - éruption			√
Hypertension intracrânienne bénigne (pression du sang élevée dans le cerveau) Symptômes : - maux de tête - nausées - vomissements - troubles visuels (p. ex. vision brouillée, vision double, taches aveugles)			√

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

**Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

**3 façons de signaler :**

- § Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#);
- § Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- § Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :

- Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
- Adresse postale : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse : 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#).

*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.*

**Conservation :**

Conserver entre 15 et 30 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir davantage au sujet de Vibramycin/Vibra-Tabs :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez obtenir ce document sur le [site Web de Santé Canada](#), sur le site du fabricant ([www.pfizer.ca](http://www.pfizer.ca)), ou encore, en composant le 1-800-463-6001.

Le présent dépliant a été rédigé par Pfizer Canada inc.

Dernière révision : 22 décembre 2015