

e279989 M-Doxycycline

**Renseignements thérapeutiques et renseignements destinés aux patients**

**PrM-DOXYCYCLINE**

**Comprimés de doxycycline**

**BP**

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

**ANTIBIOTIQUE**

Mantra Pharma Inc.  
1000 rue du Lux, Suite 201  
Brossard, Quebec  
J4Y 0E3

Date d'autorisation initiale :  
27 novembre 2023

Numéro de contrôle : 279989

## **NOM DU MÉDICAMENT**

**PrM-DOXYCYCLINE**  
**Comprimés de doxycycline**  
**BP**  
**100 mg de doxycycline (sous forme d'hyclate)**

## **CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Antibiotique

## **MODE D'ACTION**

L'hyclate de doxycycline est un antibiotique à large spectre efficace contre un grand nombre d'organismes Gram-négatifs et Gram-positifs. La doxycycline exerce un effet bactériostatique en inhibant la synthèse de protéines.

## **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

M-DOXYCYCLINE (hyclate de doxycycline) est indiqué pour le traitement des infections suivantes :

### Pneumonie

Pneumonie simple ou double et bronchopneumonie causées par les souches sensibles de *Streptococcus pneumoniae* et 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 ou bronchite causée 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 ou urétrite causée par les souches sensibles du genre *Klebsiella*, d'*Enterobacter aerogenes*, d'*E. coli*, des genres *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, et urétrite gonococcique causée par *Neisseria gonorrhoeae*.

Chez des patients adultes atteints d'urétrite, de cervicite et de vaginite chez qui un test de dépistage de *Chlamydia trachomatis* et/ou d'*Ureaplasma urealyticum* avait donné un résultat positif, la guérison clinique et l'absence de micro-organismes détectables ont été observées seulement à la fin du traitement ORAL par la doxycycline. Une rechute ou une réinfection peut survenir. Le cas échéant, des données limitées semblent indiquer que l'administration d'un médicament de rechange pourrait entraîner des bienfaits cliniques chez certains patients. Toutefois, 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, infections de plaie et paronychie 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*.

Jusqu'à 44 % des souches de *Streptococcus pyogenes* et 74 % des souches de *Streptococcus faecalis* se sont avérées résistantes aux tétracyclines.

On recommande de faire des cultures et de procéder à des essais de sensibilité appropriés avant d'amorcer un traitement par M-DOXYCYCLINE, et même durant le traitement si indiqué sur le plan clinique. On peut aussi 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.

Pour limiter l'émergence de bactéries résistantes au médicament et préserver l'efficacité de M-DOXYCYCLINE et d'autres antibactériens, il convient d'utiliser M-DOXYCYCLINE seulement pour traiter 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 la modification du traitement antibactérien. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

### **CONTRE-INDICATIONS**

M-DOXYCYCLINE (hyclate de doxycycline) est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à M-DOXYCYCLINE (hyclate de doxycycline), et à l'un de ses ingrédients inertes ou à toute autre tétracycline et chez les patients atteints de myasthénie grave.

M-DOXYCYCLINE (hyclate de doxycycline) est contre-indiqué chez les patients prenant de l'isotrétinoïne (voir **PRÉCAUTIONS** et Interactions médicamenteuses).

### **MISES EN GARDE**

#### Général

Comme d'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 importe également de noter que l'administration d'hyclate de doxycycline au cours de la formation des dents (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 (jaune-gris-brun). Bien qu'il soit aussi survenu à la suite de traitements de courte durée, cet effet indésirable est le plus souvent associé à l'emploi prolongé de tétracyclines. Des cas d'hypoplasie de l'émail ont aussi été signalés.

Par conséquent, il est déconseillé d'administrer M-DOXYCYCLINE à ces groupes d'âge, sauf si d'autres médicaments sont peu susceptibles d'être efficaces ou dans le cas d'une contre-indication.

#### Carcinogénèse et mutagenèse

Des études à long terme chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène de la doxycycline n'ont pas été menées. Cependant, il y a eu des preuves de l'activité oncogénique chez les rats dans les études avec les antibiotiques apparentés, l'oxytétracycline (tumeurs des glandes surrénales et de l'hypophyse) et la minocycline (tumeurs de la thyroïde).

De même, bien que des études de mutagénicité de doxycycline n'aient pas été menées, des résultats positifs dans les essais de cellules de mammifères *in vitro* ont été signalés pour les antibiotiques apparentés (tétracycline).

#### Gastro-intestinal

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. Les patients doivent être avisés de prendre M-DOXYCYCLINE avec un verre d'eau entier, puis de demeurer à la verticale et de s'abstenir de s'allonger dans les 1 à 2 heures suivant la prise du médicament. Dans le cas de l'apparition de symptômes, tels la dysphagie ou une douleur rétrosternale, il faut interrompre le traitement par M-DOXYCYCLINE et vérifier la présence de toute lésion de l'œsophage (voir **PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Il ne faut pas prescrire M-DOXYCYCLINE aux patients présentant une pathologie obstructive de l'œsophage telle une sténose ou une achalasie.

Des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec l'emploi de bon nombre d'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 donc important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de colectasie ou de perforation du côlon après avoir reçu tout agent antibactérien. Des cas de MACD ont été signalés jusqu'à deux mois suivant l'administration d'antibactériens.

La prise d'agents antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit des toxines A et B, lesquelles contribuent à la survenue de MACD. Les MACD, qui peuvent être réfractaires aux antibactériens, sont souvent associées à une morbidité et une mortalité élevées.

En cas de MACD présumée ou confirmée, des mesures thérapeutiques appropriées doivent être instaurées. Les cas bénins de MACD répondent généralement bien à un arrêt du traitement antibactérien non dirigé contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou graves, il faut envisager l'administration de liquides, d'électrolytes et d'un supplément protéique ainsi qu'un traitement par agent antibactérien dont l'efficacité clinique contre *Clostridium difficile* est reconnue. À la lumière du tableau clinique, une évaluation doit être effectuée, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

#### Peau

Des réactions de photosensibilité se manifestant par des coups de soleil disproportionnés par rapport au degré d'exposition ont été observées chez certains sujets qui prenaient des tétracyclines. Il importe d'aviser les patients susceptibles de s'exposer directement au soleil ou aux rayons ultraviolets qu'une telle réaction peut survenir avec la prise de M-DOXYCYCLINE, et que le traitement doit être interrompu dès l'apparition d'un érythème cutané (voir **PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**). Il faut donc recommander aux patients qui prennent M-DOXYCYCLINE d'utiliser un filtre solaire ou un écran solaire 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, angioœdème, dyspnée, tachycardie, hypotension, péricardite, urticaire, éruption cutanée, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique. Certaines de ces réactions étaient graves. Si une réaction allergique se produit, il faut interrompre l'administration de M-DOXYCYCLINE et instaurer un traitement approprié.

L'hyclate de doxycycline a été associé à l'apparition de réactions indésirables auto-immunes, dont les suivantes : aggravation d'un lupus érythémateux, éruption cutanée, œdème périphérique, arthralgie, myalgie, et maladie sérique. Si l'on soupçonne des réactions auto-immunes, il faut interrompre l'administration de M-DOXYCYCLINE, évaluer la fonction hépatique et la présence d'anticorps antinucléaires, et réaliser un hémogramme et d'autres tests appropriés.

#### Rénal

L'action antianabolique des tétracyclines peut entraîner une augmentation du taux d'azote uréique sanguin. Les études menées à ce jour indiquent que cet effet antianabolique ne se produit pas avec l'utilisation de la doxycycline chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

#### Administration durant la grossesse

M-DOXYCYCLINE ne doit pas être administré aux femmes enceintes, sauf si, de l'avis du médecin, les bienfaits éventuels pour la mère l'emportent sur les risques encourus par le fœtus (voir plus haut la section **MISES EN GARDE** au sujet de la formation des dents).

Les résultats des études menées chez l'animal indiquent que les tétracyclines qui traversent la barrière placentaire se retrouvent dans les tissus fœtaux et 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 d'embryotoxicité 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 M-DOXYCYCLINE n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent (voir plus haut la section **MISES EN GARDE** au sujet de la formation des dents).

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

L'emploi de M-DOXYCYCLINE chez les enfants de moins de 8 ans n'est pas recommandé puisque l'innocuité du produit n'a pas été établie chez ces patients (voir plus haut la section **MISES 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.

### Sensibilité/résistance

Il est peu probable que le patient tire des bienfaits d'un traitement par M-DOXYCYCLINE en l'absence d'une infection bactérienne confirmée ou soupçonnée. De plus, un tel traitement augmente le risque d'émergence de bactéries résistantes au médicament.

### PRÉCAUTIONS

Dans les études cliniques réalisées à ce jour, l'administration d'hyclate de doxycycline n'a pas été associée à une hausse des concentrations sériques ni de la demi-vie sérique de la doxycycline chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. Toute modification posologique chez ces sujets n'est donc pas nécessaire. Bien qu'aucune augmentation de la toxicité chez ces patients n'ait été observée, il importe de considérer le risque d'un accroissement de la toxicité hépatique ou autre jusqu'à ce que des données supplémentaires sur la destinée métabolique de la doxycycline dans ces conditions soient disponibles.

L'administration concomitante de M-DOXYCYCLINE avec des agents hépatotoxiques est à éviter.

L'emploi d'antibiotiques peut parfois engendrer une prolifération d'organismes non sensibles, y compris des champignons; il est donc nécessaire de surveiller le patient.

Il faut informer les patientes en particulier que la prise de doxycycline peut présenter un risque accru de candidose vaginale (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

L'hypertension intracrânienne bénigne (méningite séreuse) a été associée à l'utilisation de tétracyclines, y compris la doxycycline. Ce syndrome est généralement temporaire. Toutefois, des cas de perte visuelle permanente consécutive à l'hypertension intracrânienne bénigne (méningite séreuse) ont été signalés avec l'utilisation de tétracyclines, y compris la doxycycline. Si des troubles visuels surviennent chez le patient en cours de traitement, une évaluation ophtalmologique s'impose sans tarder. Comme la pression intracrânienne peut demeurer élevée pendant les semaines suivant l'interruption du traitement, les patients doivent être surveillés jusqu'à ce que leur état se stabilise. Il faut éviter d'administrer de l'isotrétinoïne et de la doxycycline en concomitance, car l'isotrétinoïne est aussi connue pour entraîner de l'hypertension intracrânienne bénigne (méningite séreuse) (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Des cas de lésions de l'œsophage, notamment d'œsophagite et d'ulcération de l'œsophage, ont été signalés chez des patients recevant de l'hyclate de doxycycline par voie orale. La majorité de ces patients avaient pris le médicament juste avant le coucher ou sans boire suffisamment de liquide (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Dans de telles circonstances, l'interruption du traitement par l'hyclate de doxycycline est recommandée jusqu'à ce que les lésions soient guéries. L'administration d'antiacides ou de cimétidine a permis un soulagement dans de tels cas. AFIN DE RÉDUIRE LE RISQUE DE LÉSIONS DE L'ŒSOPHAGE, IL IMPORTE DE RECOMMANDER AUX PATIENTS DE PRENDRE M-DOXYCYCLINE AVEC UNE QUANTITÉ SUFFISANTE DE LIQUIDE, EN SE TENANT DEBOUT OU ASSIS LE DOS DROIT. Il n'est pas recommandé de prendre M-DOXYCYCLINE au coucher.

Dans le cadre d'un traitement prolongé par M-DOXYCYCLINE, il est recommandé de procéder à des évaluations périodiques de certaines fonctions organiques, y compris les fonctions hématopoïétiques, rénale et hépatique. De plus, des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés de façon régulière chez les patients qui reçoivent des doses élevées du médicament

durant de longues périodes.

#### Interactions médicamenteuses

La prudence est de mise au moment d'administrer M-DOXYCYCLINE à des patients qui prennent également des anticoagulants par voie orale. Vu que les tétracyclines réduisent l'activité de la prothrombine plasmatique, il peut être nécessaire de réduire la dose d'anticoagulants chez ces patients.

Les antiacides qui contiennent de l'aluminium, du calcium ou du magnésium pourraient faire obstacle à l'absorption; ils ne doivent donc pas être administrés aux patients traités par M-DOXYCYCLINE.

La prise concomitante de l'hyclate de doxycycline avec de l'alcool, un barbiturique, de la phénytoïne ou de la carbamazépine (inducteurs des enzymes hépatiques) a été associée à une baisse de la demi-vie plasmatique de la doxycycline, diminuant ainsi l'efficacité antimicrobienne de la doxycycline. Cet effet peut se prolonger plusieurs jours après l'arrêt de la prise de la substance en question. Par conséquent, il importe d'envisager la modification de la dose quotidienne de M-DOXYCYCLINE quand il est administré en concomitance avec de l'alcool ou un médicament inducteur d'enzymes.

Des données indiquent que l'administration concomitante de sulfate ferreux abaissait les concentrations sériques de doxycycline administrée par voie orale et diminuait la demi-vie sérique de la doxycycline en injection intraveineuse. Dans le cas où l'administration de fer ou de produits contenant du fer est nécessaire au cours d'un traitement par M-DOXYCYCLINE, il est recommandé de respecter le plus long délai possible entre la prise de chacun des médicaments.

Des données ont indiqué 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 les concentrations sériques maximales de doxycycline diminuent de façon significative lorsque du sous-salicylate de bismuth est pris 2 heures avant l'administration orale de la doxycycline, alors que tel n'était pas le cas quand celui-ci était administré 2 heures après. Pour cette raison, il est déconseillé de prendre du sous-salicylate de bismuth au cours d'un traitement oral par M-DOXYCYCLINE.

Puisque les bactériostatiques peuvent nuire à l'effet bactéricide de la pénicilline, il est conseillé d'éviter l'administration de M-DOXYCYCLINE ou de toute autre tétracycline en association avec de la pénicilline.

Quelques rapports isolés ont fait surface sur la baisse de l'efficacité des contraceptifs oraux dans le cas d'un emploi de ceux-ci en concomitance avec de la tétracycline.

Il a été signalé que l'utilisation concomitante de tétracyclines et de Penthrane (méthoxyflurane) peut provoquer une intoxication rénale fatale.

Il faut éviter d'administrer de l'isotrétinoïne et de la doxycycline en concomitance, car l'isotrétinoïne est aussi connue pour entraîner de l'hypertension intracrânienne bénigne (méningite séreuse) (voir **PRÉCAUTIONS**).

#### Interactions avec des épreuves de laboratoire

De fausses élévations des taux de catécholamines urinaires peuvent se produire en raison d'interférences avec le test de fluorescence.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

#### TROUBLES D'ORDRE GASTRO-INTESTINAL

Comme c'est le cas pour d'autres antibiotiques à large spectre administrés par voie orale ou parentérale, des troubles gastro-intestinaux peuvent se produire, y compris les suivants : diminution de l'appétit, nausées, vomissements, diarrhée, glossite, dysphagie, (brûlures d'estomac/gastrite), stomatite, proctite et entérocolite; mais il est rare que ces réactions soient assez graves pour motiver l'arrêt du traitement par 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. Puisque la doxycycline par voie orale est presque complètement absorbée, les effets secondaires de la partie inférieure du côlon, en particulier la diarrhée, ont été peu fréquents.

Des cas d'œsophagite et d'ulcères de l'œsophage, parfois graves, ont également été signalés chez des patients traités par l'hyclate de doxycycline sous forme de capsules ou de comprimés (voir **MISES EN GARDE, PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

#### SYSTÈME NERVEUX AUTONOME

Bouffées vasomotrices

#### HYPERSENSIBILITÉ

Les réactions d'hypersensibilité suivantes ont été signalées : urticaire, œdème angioneurotique, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde, purpura d'Henoch-Schönlein, dyspnée, hypotension, péricardite, œdème périphérique, maladie sérique, tachycardie et aggravation d'un lupus érythémateux disséminé.

#### PEAU

Des éruptions maculopapuleuses et érythémateuses, des réactions de photosensibilité, une photo-onycholyse, de l'érythème polymorphe, le syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique ont été signalés. Des cas peu fréquents de dermatite exfoliatrice ont aussi été rapportés (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 (méningite séreuse) chez l'adulte. En ce qui concerne l'hypertension intracrânienne bénigne, les symptômes incluent vision brouillée, scotome et diplopie. Une perte visuelle permanente a été rapportée (voir **PRÉCAUTIONS**).

#### FOIE/VOIES BILIAIRES

Des cas d'hépatotoxicité (y compris d'insuffisance hépatique, d'hépatite auto-immune et de



cholestase) et la fonction hépatique anormale ont été rapportés. Comme pour les autres tétracyclines, des cas d'hépatite et d'élévation des concentrations d'ASAT ou d'ALAT ont été signalés; la gravité de telles réactions demeure inconnue.

### SYSTÈME SANGUIN

Anémie hémolytique, thrombopénie, neutropénie, éosinophilie et leucopénie

### AFFECTIONS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Réaction au médicament avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome d'hypersensibilité).

### AUDITION ET APPAREIL VESTIBULAIRE

Acouphènes

### EXAMENS (analyses de la fonction rénale)

On a rapporté des cas d'élévation du taux d'azote uréique sanguin (vraisemblablement fonction de la dose).

### UROGÉNITAL

Candidose vaginale (voir **PRÉCAUTIONS**).

### AUTRES

Une coloration brune ou noire de la glande thyroïde visible au microscope à la suite de l'administration prolongée de tétracyclines a été signalée. Aucune anomalie de la fonction thyroïdienne n'a été rapportée à ce jour (voir **TOXICOLOGIE**, Toxicité subaiguë).

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Aucun renseignement spécifique sur les symptômes ou le traitement du surdosage avec l'hyclate de doxycycline n'est disponible à ce jour. En cas de surdosage, arrêter la médication. Le traitement devrait donc être symptomatique. Un lavage d'estomac peut être envisagé en cas de surdosage avec la forme orale du médicament. La dialyse ne modifie pas la demi-vie sérique du médicament; par conséquent, une telle intervention n'est pas indiquée pour traiter les cas de surdosage.

En cas de surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.
--

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **POSOLOGIE**

DÉPASSER LA DOSE RECOMMANDÉE PEUT AUGMENTER L'INCIDENCE D'EFFETS SECONDAIRES.

### **Adultes**

Dans la plupart des infections causées par des germes sensibles chez l'adulte, on recommande une dose d'attaque de 200 mg de M-DOXYCYCLINE 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.

En ce qui concerne la prise en charge des infections plus graves (en particulier les infections chroniques des voies urinaires), une dose de 200 mg par jour doit être administrée tout au long de la période de 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 M-DOXYCYCLINE.

Dans le cas des infections streptococciques, le traitement doit être suivi pendant 10 jours pour prévenir l'apparition de rhumatisme articulaire aigu ou d'une glomérulonéphrite.

Dans le cas des infections gonococciques aiguës et non compliquées, la dose de départ recommandée est de 200 mg et 100 mg durant la soirée, le premier jour; il faut ensuite poursuivre le traitement avec 100 mg 2 f.p.j. pendant 3 jours.

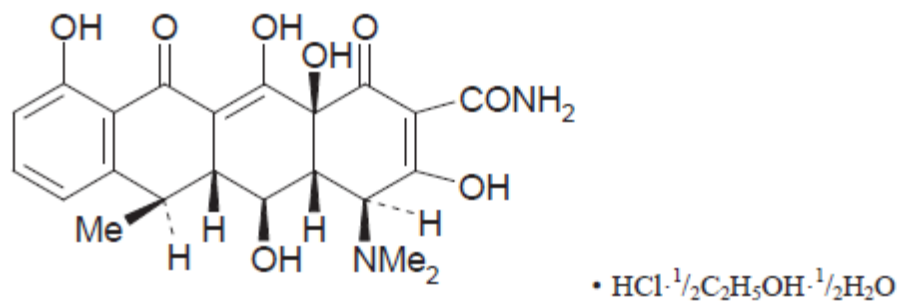
Chez l'adulte, dans les cas d'infections non compliquées de l'urètre, de l'endocervix ou du vagin, associées à *Chlamydia trachomatis* et à *Ureaplasma urealyticum*, on recommande une administration par voie orale de 100 mg 2 f.p.j. pendant au moins 10 jours.

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

### **ADMINISTRATION**

Afin de réduire au minimum le risque de malaises gastriques, M-DOXYCYCLINE doit être pris avec un repas ou juste après avoir mangé. Puisque les antiacides et les produits contenant du fer nuisent à l'absorption du médicament, ceux-ci ne doivent pas être administrés en concomitance avec M-DOXYCYCLINE (voie orale).

Les patients doivent être avisés de prendre M-DOXYCYCLINE avec un verre d'eau complet, de demeurer à la verticale (debout ou assis le dos droit) après avoir pris le médicament et de ne pas s'allonger dans les 1 à 2 heures suivantes.

**RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES****CHIMIE****Marque déposée** M-DOXYCYCLINE**Substance médicamenteuse****Dénomination commune** : Hyclate de doxycycline**Dénomination chimique** : 2-naphthacèncarboxamide, 4-(diméthylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-monochlorhydrate, comp. avec éthanol (2:1), monohydrate, 4S-(4 $\alpha$ ,4 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ , 12 $\alpha$ )-ou  $\alpha$ -6-désoxy-5-oxytétracycline**Formule structurale****Formule moléculaire** : C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>HCl<sub>1/2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH<sub>1/2</sub>H<sub>2</sub>O**Masse moléculaire** : 512,93 g/mol**Description** : L'hyclate de doxycycline est une poudre cristalline jaune pâle. Elle est librement soluble dans l'eau et dans le méthanol, légèrement soluble dans l'éthanol, pratiquement insoluble dans l'éther et le chloroforme. Son pH (1 %, H<sub>2</sub>O) se situe entre 2,0 et 3,0. Son point de fusion se situe aux alentours de 200 °C.**Composition**

M-DOXYCYCLINE contient de l'hyclate de doxycycline équivalent à 100 mg de doxycycline sous forme de base libre. Il contient également : croscarmellose sodique, Hypromellose/HPMC 2910, lactose monohydraté, laque jaune orangé, laque Ponceau 4R, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane. Offert en flacons de polyéthylène de haute densité (PEHD) de 100 comprimés.

## **FORMES POSOLOGIQUES**

### **DISPONIBILITÉ**

M-DOXYCYCLINE 100 mg se présente sous la forme de comprimés pelliculés ronds, orange, de 100 mg, portant l'inscription « PRZ » sur une face et « DOXY-100 » sur l'autre, contenant de l'hyclate de doxycycline équivalant à 100 mg de doxycycline, conditionnés en flacons de 100.

### **CONSERVATION**

M-DOXYCYCLINE 100 mg : Conserver à température ambiante entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la lumière. Conserver dans un récipient hermétiquement fermé.

## **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 :

<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Staphylococcus epidermidis (albus)</i>	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	<i>Salmonella typhi</i>
<i>Streptococcus faecalis</i>	<i>Salmonella typhimurium</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Salmonella enteritidis</i>
<i>Streptococcus viridans</i>	<i>Shigella sonnei</i>
<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Shigella flexneri</i>

*Corynebacterium diphtheriae*  
*Bacillus anthracis*  
*Bacillus subtilis*  
*Neisseria gonorrhoeae*  
*Neisseria catarrhalis*  
*Escherichia coli*  
*Enterobacter aerogenes*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Haemophilus influenzae*  
*Serratia spp.*  
*Brucella spp.*  
*Proteus spp.*  
*Pasteurella spp.*  
*Mycoplasma pneumoniae*  
*Chlamydia trachomatis*  
*Ureaplasma urealyticum*

Les médicaments de la classe des tétracyclines ont un spectre antibactérien très semblable et le phénomène de résistance croisée entre ces médicaments est courant.

### **ESSAIS DE SENSIBILITÉ**

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

**TABLEAU 1****ESSAI DE SENSIBILITÉ**

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

**PHARMACOLOGIE**

Une étude de bioéquivalence en double aveugle, équilibrée, randomisée, croisée dans les deux sens, à dose orale unique, comparant les comprimés M-DOXYCYCLINE (hyclate de doxycycline) 100 mg (Mantra Pharma Inc.) à APO-DOXY-TABS (Doxycycline Hyclate) 100 mg (Apotex Inc.) a été menée sur 36 sujets asiatiques adultes et en bonne santé, dans des conditions d'alimentation riche en graisses et en calories. Les 36 sujets (21 hommes et 15 femmes) ont terminé l'étude et les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

**TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARITIVE**

Doxycycline (1 × 100 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (h*ng/mL)	33592,56 34385,67 (21,94)	33159,91 33798,14 (20,00)	101,3	95,1 - 107,9
ASC <sub>I</sub> (h*ng/mL)	35228,50 36093,57 (22,39)	34922,17 35643,98 (20,71)	100,9	94,6 - 107,6
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1538,70 1558,21 (15,81)	1535,51 1550,20 (14,24)	100,2	93,7 - 107,2
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	3,17 (1,00 - 10,00)	2,84 (1,00 - 6,00)	-	-
T <sub>½</sub> <sup>4</sup> (h)	20,83 (24,23)	20,65 (22,83)	-	-

<sup>1</sup> Comprimés M-DOXYCYCLINE (hyclate de doxycycline) à 100 mg (Mantra Pharma Inc.)

<sup>2</sup> Comprimés <sup>P</sup>APO-DOXY-TABS (hyclate de doxycycline) à 100 mg (Apotex Inc.), achetés au Canada

<sup>3</sup> Exprimé uniquement en tant que médian (marge).

<sup>4</sup> Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

Comme l'indique le **TABLEAU 2**, les concentrations sériques de doxycycline, administrée par voie orale, sont semblables à celles de la doxycycline administrée par voie intraveineuse, à des

doses équivalentes. Les concentrations sériques 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 sériques (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 sujets volontaires de sexe masculin par groupe).

Temps (h:min)	Concentration sérique moyenne (sol. i.v.)	Concentration sérique moyenne (capsules)	$p$
—	—	—	
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 (sol. i.v.) 138	Aire moyenne (capsules) 128	
ASC (mg•h/L) 0-107 h			

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 voie orale. L'absorption de la doxycycline n'a pas été influée de façon significative par l'ingestion d'aliments ou de lait (voir **TABLEAU 3**).

**TABLEAU 3**

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

CONCENTRATIONS SÉRIQUES MOYENNES (mg/L)			
Heure	Déjeuner	À jeun	6 oz 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 sérique 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 sérique.

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 sérique de la doxycycline n'augmente pas et le médicament ne s'accumule pas non plus dans le sang des patients atteints d'une insuffisance 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 %) mg/kg	
	ORALE	I.V.
Souris	1 900 (1 696-2 128)	241 (230-253)

Rat	> 2 000	228 (202-258)
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 acini (ou parois 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 de 250 et 50 mg/kg/j de doxycycline pendant 30 jours, mais non après celle de 25 mg/kg/j. Les altérations biochimiques du sang comprenaient une élévation du taux de phosphatase alcaline et de SGPT, ou une rétention de la BSP; les modifications histologiques se sont limitées à une prolifération des canalicules biliaires, à des corps d'inclusion 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 glande 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, peu importe 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, et ce, sans égard à la dose administrée, on a constaté une coloration de la glande 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 du taux de phosphatase alcaline et de SGPT (parfois de SGOT). 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 glande 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 dans le fundus stomacal 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. La modification résultante se réduisait à une légère élévation du taux de SGPT, 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 0, 5, 25 ou 50 mg/kg/j de doxycycline par voie orale; 100 mg/kg ont entraîné des symptômes gastro-intestinaux graves, notamment des vomissements et de la diarrhée. L'un des 4 singes recevant 50 mg/kg/j a présenté 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 décoloration d'un brun très pâle de la glande thyroïde chez l'un des 4 singes, et 2) au microscope, des inclusions intracytoplasmiques 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.

Dans le cadre 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 glande thyroïde et granulations intracytoplasmiques dans les cellules acineuses du follicule. Il semble toutefois que la fonction thyroïdienne ne soit pas altérée. Ce phénomène semble 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 jusqu'à 500, 500 et 50 mg/kg/j. Par conséquent, et devant le fait que les vastes études cliniques que nous avons réalisées chez l'humain 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 d'élevage 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 5 000 mg/kg.

Hyclate de doxycycline avec acide ascorbique

Des études effectuées chez la souris et le rat ont révélé que la DL<sub>50</sub> de la doxycycline (hyclate de) I.V. est de 75 mg/kg chez la souris et de 88 mg/kg chez le rat (préparation 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 (hyclate de) 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 de la doxycycline (hyclate de) 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 transaminase glutamo-pyruvique et de phosphatase alcaline. Aucune cause morphologique n'a pu être établie pour expliquer la hausse du taux 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 (hyclate de) I.V. sous une forme dégradée et à raison de 4 perfusions par jour.

Chez 8 chiens ayant reçu de la doxycycline (hyclate de) 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 de la doxycycline (hyclate de) 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 de la doxycycline (hyclate de) 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 (hyclate de) 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**

### **DOXYCYCLINE - GÉNÉRAL**

1. Aitchison WRC, Grant IWB, Gould JC. *Treatment of acute exacerbations in chronic bronchitis*. Brit J Clin Pract 1968; vol. 22, p. 343-345.
2. Barteaux JW. *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 JP, Braden B, Wilkerson R. *Effectiveness of doxycycline treatment in chronic urinary tract infections*. Antimicrob Agents Chemother 1966; p. 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; vol. 84, p. 182-183.
3. Gallai Z, Sylvestre L, Breault JP. *Doxycycline in the treatment of acute gonorrhoea in couples*. Présenté lors du 6e Congrès international de chimiothérapie, du 11 au 14 août 1969, Tokyo, Japon.
4. Gallai Z, Sylvestre L, Breault JP. *Instant treatment of acute gonococcal urethritis with doxycycline*. Présenté lors du 2e 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 and throat with a new tetracycline antibiotic: doxycycline*. EENT Month 1968; vol. 47, p. 321-324.
6. Hany A, Petite J, Robert M, Fabre J. *La doxycycline en clinique* (fre). Chemotherapy 1968; vol. 13 (supplément), p. 59-63.
7. Hinton NA. *The effect of oral tetracycline HCl and doxycycline on the intestinal flora*. Curr Ther Res 1970; vol. 12, p. 341-352.
8. Huang NN, Shang K, Basavanand N. *Doxycycline treatment of children with cystic fibrosis of pancreas*. Antimicrob Agents Chemother 1966; p. 127-133.
9. Isenberg D. *In Vitro activity of doxycycline against bacteria from clinical material*. Appl Microbiol 1967; vol. 15, numéro 5, p. 1 074-1 078.
10. Kalfopoulos P *et al.* *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. R.S. Mach) de l'Université de Genève.
11. Lassus A. *The treatment of gonorrhoea with doxycycline as a single dose*. Chemotherapy 1968; vol. 13, numéro 6, p. 366-368.

12. Lundberg C, Gullers K, Malmborg AS. *Antibiotics in sinus secretions*. Lancet 1968; vol. 2, p. 107-108.
13. Migliardi JR, Schach von Wittenau M. *Pharmacokinetic properties of doxycycline in man*. Proceedings of the 5th Intl Cong of Chemother, Vienne, 1967, p. 167-172.
14. Monnier J, Bourse R, Onfray J. *Doxycycline: In Vitro bacteriostatic activity and serum levels in man*. Antibiotica 1966; vol. 4, p. 268-282.
15. Neuvonen PJ, Gothoni G, Hackman R, Bjorksten KAF. *Interference of iron with the absorption of tetracyclines in man*, Brit Med J 1970; vol. 4, p. 532-534.
16. Pankey GA. *Sinusitis*. Current Therapy 1971, édition Howard F. Conn. M.D., W.B. Saunders Co. Toronto, p. 125-127.
17. Roberge R, Lauchance W. *Étude de la doxycycline en clinique et en laboratoire*. Saguenay Med 1968; vol. 15, p. 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; vol. 6, p. 134-141.
19. Schach von Wittenau M. *Some pharmacokinetic aspects of doxycycline metabolism in man*. Chemotherapy 1968; vol. 13 (supplément), p. 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; vol. 255, p. 179-195.
21. Sylvestre L, Gallai Z. *Traitement minute de la gonorrhée par un nouveau dérivé de l'oxytétracycline : la doxycycline*. Union Med Can 1968; vol. 97, p. 639-640.
22. Sylvestre L, Gallai Z. *Instant treatment of gonorrhea with a new oxytetracycline derivative: doxycycline (preliminary report)*. Intl Clin Pharm Ther Toxicol 1968; vol. 1, p. 401-403.
23. Williamson GM. *Laboratory studies of Vibramycin (doxycycline)*, colloque international intitulé *New resource in antibiotic therapy: doxycycline*, Buenos Aires, 14 et 15 juin 1967.
24. Williamson GM. *The in vitro activity of Vibramycin (doxycycline)*. Chemotherapy 1968; vol. 13 (supplément), p. 1-6.

### **DOXYCYCLINE ET INSUFFISANCE RÉNALE**

1. Edel. *Doxycycline in renal insufficiency*. Vle Congrès international de chimiothérapie, août 1969, Tokyo.
2. Fabre J, Pitton JS, Kunz JP. *Distribution and excretion of doxycycline in man*. Chemotherapy 1966, vol. 11, p. 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, vol. 97, numéro 28, p. 915-924 (traduction).
4. Fabre J. *Médicaments et fonctions rénales*. Helv Med Acta 1967, vol. 47, numéro 34, p. 24-41.
  5. Fabre J, Kunz JP, Virieux C, Laurencet JL, Pitton JS. *Le comportement de la doxycycline chez l'homme*. Chemotherapy 1968, vol. 13 (supplément), p. 2340.
  6. Giromini M, Wasem R, Merier G, Fabre J. *Influence de l'anurie et des hémodialyses sur le comportement des antibiotiques*. Praxis 1969, vol. 38, p. 1181-1187.
  7. Laurencet FL, Fabre J. *Influence de l'insuffisance rénale sur le comportement de la doxycycline*. J Urol Nephrol 1968, vol. 74, p. 1038-1047.
  8. Little PJ, Bailey FIR. *Tetracyclines and renal failure*. N Z Med J 1970, vol. 72, p. 183-184.
  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, vol. 103, p. 1031-1034.
  10. Merier G, Laurencet FL, Rudhardt M, Chuit A, Fabre J. *Behaviour of doxycycline in renal insufficiency*. Helv Med Acta 1969, vol. 35, p. 124-134.
  11. Porpaczy P. *Doxycycline (Vibramycin) in renal insufficiency*. Wien Klin Wschr. 1970, vol. 82, p. 710-714.
  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, vol. 3, p. 325-329.
  13. Schach von Wittenau M, Twomey TM. *The disposition of doxycycline by man and dog*. Chemotherapy 1971 vol. 16, p. 217-228.
  14. Schach von Wittenau, Twomey TM, Swindell AC. *The disposition of doxycycline by the rat*. Chemotherapy. 1971, vol. 17, numéro 1, p. 26-39.
  15. Stein W, Schoog M, Franz HE. *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, numéro 8, p. 8.
  17. Zech P, Traeger J. *Tolérance de la doxycycline dans l'insuffisance rénale sévère*. Lyon Med 1969, vol. 999, p. 943-945.

#### **DOXYCYCLINE ET GONORRHÉE**

1. Caldwell JG, Wessler S, Avioli LV. *Current therapy of gonorrhea*. JAMA 1971, vol. 218, p. 714-717.
2. Ketterer WA. *Homosexuality and venereal disease*. Medical Aspects of Human Sexuality. Décembre 1971, vol. 1, numéro 4, p. 43-50.

3. Neumann HH, Baecker JM. *Treatment of gonorrhea. Penicillin or tetracyclines?* JAMA 1972, vol. 219, p. 471-474.
4. Smart WH, Lighter AC. *Gonorrhea, the silent epidemic*. Exposition scientifique, 23e Congrès clinique de l'A.M.A., Denver, Colorado. 30 novembre au 3 décembre 1969.

**DOXYCYCLINE ET INFECTIONS À CHLAMYDIA TRACHOMATIS ET UREAPLASMA UREALYTICUM**

1. Cunha BA, Comer JB, Jonas M. *Symposium on antimicrobial therapy: The tetracyclines*. Med Clin North Am 1982, vol. 66, numéro 1, p. 293-302.
2. Santé et Bien-être social Canada, Bureau d'épidémiologie, *Rapport hebdomadaire des maladies au Canada*, 1981, vol. 7, numéro 21, p. 101-108.
3. Jaffe HW. *Nongonococcal urethritis: Treatment of men and their sexual partners*. Rev Infect Dis 1982, vol. 4, supplément 6, p. S772-S777.
4. Johannisson G, Sernryd A, Lycke E. *Susceptibility of Chlamydia trachomatis to antibiotics in vitro and in vivo*. Sex Trans Dis 1979, vol. 6, numéro 2, p. 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, vol. 47, p. 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, vol. 8, supplément 2, p. 127-131.
7. Root TE, Edwards LID, Spengler PJ. *Nongonococcal urethritis: A survey of clinical and laboratory features*. Sex Transm Dis 1980, vol. 7, numéro 2, p. 59-65.
8. Siboulet A, Bohbot JM, Catalan F, Siboulet A, Henry-Suchet J. *Les infections uréto-génitales à Chlamydia trachomatis*. Bull Mem Soc Med Paris 1982, vol. 4, p. 103-113.
9. Thompson SE, ed. *Urogenital chlamydial infections: an international perspective with a focus on doxycycline*. Compte-rendu d'un colloque tenu conjointement avec le 2e Congrès mondial des maladies transmises sexuellement. Paris, juin 1986. Clin Ther 1986, vol. 9, supplément A, p. 1-39.
10. Monographie des capsules Vibramycin (capsules d'hyclate de doxycycline, doxycycline à 100 mg) et des comprimés pelliculés Vibra-Tabs (comprimés d'hyclate de doxycycline, doxycycline à 100 mg). Pfizer Canada Inc. Date de révision : 22 décembre 2015.
11. Monographie de produit - APO-DOXY et APO-DOXY-TABS (hyclate de doxycycline) tel que mis en marché par APOTEX Inc., Numéro de contrôle de la présentation : 194708, Date de révision : le 29 novembre 2016.

**RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS**  
**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE**  
**DE VOTRE MÉDICAMENT**

**PrM-DOXYCYCLINE**  
**Comprimés de doxycycline**

**BP**

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

Veillez lire attentivement le présent dépliant avant de commencer à prendre M-DOXYCYCLINE et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de M-DOXYCYCLINE.

Les antibactériens, comme M-DOXYCYCLINE, traitent seulement les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales telles que le rhume. Bien que vous puissiez vous sentir mieux au début du traitement, vous devez utiliser M-DOXYCYCLINE exactement comme prescrit. L'utilisation inadéquate ou excessive de M-DOXYCYCLINE pourrait contribuer à la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par le médicament (résistance), ce qui signifie que M-DOXYCYCLINE pourrait ne pas être efficace pour vous à l'avenir. Ne partagez pas votre médicament.

**Pour quoi prendre M-DOXYCYCLINE?**

- M-DOXYCYCLINE sert à traiter les infections causées par des germes (bactéries).
- M-DOXYCYCLINE n'est **PAS** utilisé pour traiter les infections virales (p. ex. le rhume).

**Comment M-DOXYCYCLINE agit-il?**

- M-DOXYCYCLINE est un antibiotique. Il empêche les bactéries de fabriquer ce dont elles ont besoin pour produire de nouvelles cellules. Cette action aide à enrayer l'infection.

**Quels sont les ingrédients de M-DOXYCYCLINE?**

Ingrédient médicinal :

- M-DOXYCYCLINE : hydrate de doxycycline.

Ingrédients non médicinaux :

- M-DOXYCYCLINE : chaque comprimé contient : croscarmellose sodique, Hypromellose/HPMC 2910, lactose monohydraté, laque jaune orangé, laque Ponceau 4R, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, dioxyde de titane.

**M-DOXYCYCLINE est offert dans les formes posologiques suivantes :**



- M-DOXYCYCLINE est présenté en comprimés pelliculés ronds, de couleur orange, de 100 mg, avec la gravure 'PRZ' sur une face et 'DOXY-100' sur l'autre face.

**Ne prenez pas M-DOXYCYCLINE si :**

- vous êtes allergique à ce médicament;
- vous êtes allergique à l'un des ingrédients de ce produit. Voir aussi la section « Quels sont les ingrédients de M-DOXYCYCLINE? » ci-dessus;
- vous êtes allergique aux tétracyclines (une classe d'antibiotiques);
- vous souffrez de myasthénie grave (une maladie musculaire);
- vous prenez de l'isotrétinoïne (p. ex. Accutane). Voir la section suivante, « Afin d'éviter la survenue de tout effet secondaire et d'assurer l'utilisation correcte du médicament ».

**Afin d'éviter la survenue de tout effet secondaire et d'assurer l'utilisation correcte du médicament, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre M-DOXYCYCLINE. Discutez de toute affection ou de tout problème de santé dont vous êtes atteint, notamment si :**

- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. Une certaine quantité de ce médicament peut passer dans le lait maternel et être transmise à votre bébé.
- M-DOXYCYCLINE n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent;
- vous avez de la difficulté à avaler;
- vous avez des problèmes de santé qui touchent ou qui bloquent le tube par lequel la nourriture passe de votre bouche à votre estomac (l'œsophage).

M-DOXYCYCLINE ne doit pas être utilisé chez des enfants âgés de moins de 8 ans.

Les tétracyclines, comme M-DOXYCYCLINE, peuvent entraîner une hypertension intracrânienne bénigne (pression autour du cerveau), un effet secondaire grave accompagné de symptômes comme des maux de tête, des nausées, des vomissements et une perte visuelle. Si vous présentez cet effet secondaire, communiquez immédiatement avec votre médecin. Ne prenez pas M-DOXYCYCLINE avec de l'isotrétinoïne, car ces deux médicaments peuvent entraîner une hypertension intracrânienne bénigne.

**Vous devez informer votre professionnel de la santé de tout produit de santé que vous prenez, y compris des médicaments, des vitamines, des minéraux, des suppléments naturels ou des produits de médecine douce.**

Ne prenez pas M-DOXYCYCLINE avec les produits suivants :

- alcool
- barbituriques (médicaments pour vous aider à dormir)
- phénytoïne (médicament pour maîtriser l'épilepsie)
- carbamazépine (médicament pour maîtriser l'épilepsie)
- méthoxyflurane (un anesthésique)

Certains médicaments peuvent réduire l'efficacité de M-DOXYCYCLINE. Ces médicaments

comprennent les suivants :

- les médicaments pour éclaircir le sang (anticoagulants pris par voie orale);
- la pénicilline, un médicament pour traiter les infections;
- les médicaments renfermant du sous-salicylate de bismuth pour traiter les maux d'estomac;
- les médicaments renfermant de l'aluminium, du calcium ou du magnésium pour traiter les brûlures d'estomac;
- les produits qui contiennent du fer.

Ne prenez pas ces médicaments à la même heure que M-DOXYCYCLINE.

**Les contraceptifs oraux peuvent ne pas être efficaces si vous les prenez pendant le traitement par M-DOXYCYCLINE.** Vous devez utiliser une autre méthode de contraception pendant la prise de ce produit, ainsi que 7 jours suivant la fin du traitement.

### **Comment prendre M-DOXYCYCLINE?**

- Prenez ce médicament exactement comme votre médecin vous l'a indiqué.
- N'omettez de prendre aucune dose.
- Cessez immédiatement de prendre M-DOXYCYCLINE si vous devenez enceinte.
- Informez-en votre médecin si vous devenez enceinte.
- N'utilisez pas M-DOXYCYCLINE pour traiter tout autre problème médical, sauf si ce traitement est prescrit par votre médecin.
- Ce médicament a été prescrit à votre intention uniquement. N'en donnez pas à d'autres personnes. Ce médicament pourrait leur nuire, même si elles présentent des symptômes semblables aux vôtres.
- N'arrêtez pas de prendre ce médicament avant d'avoir pris tous les comprimés, et ce, même si vous vous sentez mieux.
- L'interruption précoce du traitement risque :
  - d'augmenter la probabilité que la bactérie devienne résistante au traitement;
  - de réduire l'efficacité du médicament dans le futur.

### **Dose habituelle :**

- Prenez votre médicament à l'heure recommandée par votre médecin.
- Prenez la quantité de médicament que votre médecin vous a prescrit.
- Prenez votre médicament pendant ou après un repas.
- Prenez votre médicament avec un verre d'eau.
- Prenez votre médicament en position debout ou assise.
- Après l'avoir pris, ne vous allongez pas pendant au moins 1 à 2 heures.

### **Surdosage :**

Si vous croyez que vous, ou la personne que vous soignez, avez pris une trop grande quantité de M-DOXYCYCLINE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, les urgences d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

### **Dose oubliée :**

- Si vous oubliez de prendre M-DOXYCYCLINE à l'heure prévue, prenez-le dès que vous vous en apercevez, à moins qu'il ne soit presque temps de prendre la dose suivante.
- Prenez les autres doses comme votre médecin vous l'a prescrit.
- Ne prenez pas plus d'une dose à la fois.

### **Quels sont les effets secondaires possibles de M-DOXYCYCLINE?**

La liste suivante des effets secondaires possibles de M-DOXYCYCLINE n'est pas complète. Si vous présentez des effets secondaires qui ne sont pas indiqués dans cette section, communiquez avec votre professionnel de la santé. Consultez également la section Mises en garde et précautions.

Si vous présentez des symptômes comme une diarrhée grave (sanglante ou aqueuse) avec ou sans fièvre, une douleur abdominale ou une sensibilité à l'abdomen, vous pourriez être atteint d'une colite à *Clostridium difficile* (inflammation intestinale). Si tel est le cas, cessez de prendre M-DOXYCYCLINE et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Les autres effets secondaires suivants peuvent survenir pendant l'utilisation de M-DOXYCYCLINE :

- changement de couleur des dents;
- diarrhée;
- perte d'appétit;
- nausées;
- douleurs à l'estomac;
- vomissements.

Si ces effets secondaires deviennent incommodants, communiquez avec votre médecin.

- Votre peau pourrait devenir plus sensible au soleil pendant le traitement par M-DOXYCYCLINE.
- Vous pourriez avoir des coups de soleil.
- Si vous prévoyez être exposé directement à la lumière du soleil, utilisez un écran solaire.
- Évitez l'exposition excessive au soleil.
- Évitez les lits de bronzage.
- Cessez de prendre M-DOXYCYCLINE si votre peau devient trop sensible au soleil. Les symptômes d'une sensibilité au soleil comprennent des éruptions cutanées ou des cloques.

<b>Effets secondaires graves et procédures à suivre</b>			
<b>Symptôme ou effet</b>	<b>Parlez à votre professionnel de la santé.</b>		<b>Arrêtez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une aide médicale</b>
	<b>Cas graves seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>INCONNU</b>			
Difficulté à avaler ou douleur en avalant	√		
Éruption cutanée	√		
Infection aux levures		√	
Réaction d'hypersensibilité (allergique) Les symptômes sont les suivants : - difficulté à respirer - battements cardiaques rapides - étourdissements - démangeaisons - éruptions cutanées - formation de cloques			√
Réactions indésirables auto-immunes du médicament Les symptômes sont les suivants : - gonflement des mains et des pieds - douleurs musculaires et articulaires - éruptions cutanées			√
Hypertension intracrânienne bénigne (hypertension dans le cerveau). Les symptômes sont les suivants : - maux de tête - nausées - vomissements - troubles visuels (p. ex. vision floue, vision double, taches aveugles)			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**Conservation :**

Conservez le médicament à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C. Protéger de la lumière. Conserver dans un récipient hermétiquement fermé.

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

**Pour obtenir de plus amples renseignements sur M-DOXYCYCLINE :**

- Parler avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou en contactant le fabricant au [medinfo@mantrapharma.ca](mailto:medinfo@mantrapharma.ca) ou au 1-833-248-7326.

Ce dépliant a été rédigé par

Mantra Pharma Inc.  
1000 rue du Lux, Suite 201  
Brossard, Quebec  
J4Y 0E3

Dernière révision : Le 27 novembre 2023