

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr JAMP Doxycycline
Capsules de doxycycline USP

Doxycycline 20 mg (sous forme d'hyclate de doxycycline)

INHIBITEUR DE LA COLLAGÉNASE POUR USAGE PARODONTAL

JAMP Pharma Corporation
1310 rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3, Canada

Date de préparation :
28 juin 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 257462

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr JAMP Doxycycline

Capsules de doxycycline, USP

Doxycycline 20 mg (sous forme d'hyclate de doxycycline)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Inhibiteur de la collagénase pour usage parodontal

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Chaque capsule de JAMP Doxycycline contient une forme de tétracycline semi-synthétique, l'hyclate de doxycycline. La doxycycline inhibe l'activité de la collagénase. Les résultats d'études indiquent que la doxycycline réduit l'activité élevée de la collagénase observée dans le fluide gingival des patients atteints de parodontite chronique, grâce à un mode d'action indépendant de ses propriétés antibactériennes. La portée clinique de ces résultats n'a pas été établie (pour plus de détails, voir la section ESSAI CLINIQUE).

Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de l'hyclate de doxycycline administrée par voie orale ont été étudiés dans le cadre de trois études portant sur 87 volontaires adultes. Chez le sujet sain ayant reçu une dose unique de 20 mg par voie orale, les paramètres pharmacocinétiques indiquent que la concentration maximale plasmatique (C_{max}) s'établit à 400 ng/mL et la demi-vie ($t_{1/2}$), à 18,4 heures. Une fois l'état d'équilibre atteint après la prise biquotidienne de doses de 20 mg, la C_{max} est de 790 ng/mL, tandis que la $t_{1/2}$ n'a pas été établie. Ces taux sanguins sont considérés inférieurs aux taux de doxycycline donnant lieu à une activité antimicrobienne.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

JAMP Doxycycline est indiqué dans le traitement d'appoint du détartrage et de l'aplanissement des racines pour favoriser l'augmentation du niveau de ré-attachement et la réduction de la profondeur des poches parodontales chez les patients atteints de parodontite chronique.

JAMP Doxycycline contient un ingrédient antibactérien, la doxycycline. Pour réduire le développement de bactéries pharmacorésistantes et maintenir l'efficacité de la doxycycline, JAMP Doxycycline ne doit être utilisé que pour l'indication autorisée et l'utilisation clinique.

CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue aux tétracyclines ou chez les patients atteints de myasthénie grave. JAMP Doxycycline ne doit pas être administré pendant la formation de la dentition (deuxième moitié de la grossesse, petite enfance et enfance).

MISES EN GARDE

L'EMPLOI D'AGENTS DE LA CLASSE DES TÉTRACYCLINES PENDANT LA FORMATION DE LA DENTITION (DEUXIÈME MOITIÉ DE LA GROSSESSE, PETITE ENFANCE ET ENFANCE JUSQU'À L'ÂGE DE 8 ANS) PEUT ENTRAÎNER UNE COLORATION DENTAIRE PERMANENTE (JAUNE-GRISE-BRUNE). Cette réaction indésirable est plus fréquente pendant les traitements de longue durée, mais a été observée à la suite de plusieurs traitements de courte durée. Des cas d'hypoplasie de l'émail ont également été signalés. PAR CONSÉQUENT, IL NE FAUT PAS ADMINISTRER D'AGENTS DE LA CLASSE DES TÉTRACYCLINES AUX ENFANTS DE MOINS DE 8 ANS, NI AUX FEMMES ENCEINTES OU QUI ALLAIENT, SAUF SI LES AVANTAGES ESCOMPTÉS DU TRAITEMENT L'EMPORTENT SUR LES RISQUES ENCOURUS.

L'administration de doxycycline à la femme enceinte peut être nocive pour le fœtus. D'après les résultats d'études menées sur des animaux, la tétracycline traverse le placenta, pénètre les tissus fœtaux et peut avoir des effets toxiques sur le développement fœtal (souvent lié au retard de croissance du squelette). Des signes d'embryotoxicité ont également été signalés après l'administration de doxycycline à des animaux en début de gestation. S'il faut employer un agent de la classe des tétracyclines pendant la grossesse ou que la patiente tombe enceinte durant le traitement, cette dernière doit être informée des risques auxquels le fœtus est exposé.

Chez certains sujets recevant un agent de la classe des tétracyclines, des cas de photosensibilité se manifestant par un érythème solaire (coup de soleil) excessif ont été signalés. Tout patient pouvant être exposé directement aux rayons du soleil ou à un rayonnement ultraviolet doit être averti de la possibilité d'une telle réaction pendant le traitement avec de tels médicaments et que celui-ci doit être interrompu dès les premiers signes d'érythème.

Carcinogénèse, mutagenèse et altération de la fécondité

Le pouvoir cancérogène de l'hyclate de doxycycline a été évalué dans le cadre d'une étude de longue durée chez l'animal et aucun signe d'activité cancérogène n'a été décelé. Des signes d'activité oncogène ont toutefois été observés dans le cadre d'études portant sur des composés apparentés comme l'oxytétracycline (tumeurs surrenaliennes et hypophysaires) et la minocycline (tumeurs thyroïdiennes).

L'hyclate de doxycycline s'est révélé dépourvu de pouvoir génotoxique dans le cadre d'une étude *in vitro* de mutation ponctuelle menée sur des cultures de cellules de mammifères (test de mutation directe du locus de l'enzyme HGPRT sur cellules ovariennes de hamster chinois [CHO]) ou du test du micronoyau mené *in vivo* chez la souris CD-1. Cependant, les données tirées de la recherche *in vitro* d'aberrations chromosomiques dans les cellules CHO incitent à penser que l'hyclate de doxycycline a un faible pouvoir clastogène.

L'administration d'hyclate de doxycycline par gavage à des rats et des rates Sprague-Dawley entraîne une altération de la fécondité et de la performance de reproduction, tel que démontré par l'allongement du temps d'accouplement, la baisse de mobilité et de vitesse des spermatozoïdes, la diminution du nombre de spermatozoïdes, les anomalies morphologiques des spermatozoïdes et l'augmentation des pertes de fœtus avant et après l'implantation. L'exposition à l'hyclate de doxycycline à toutes les doses étudiées a occasionné des manifestations de génotoxicité; même l'administration de la plus faible dose étudiée (50 mg/kg/jour) a entraîné une réduction statistiquement significative de la vitesse des spermatozoïdes. Il est à noter que la dose de 50 mg/kg/jour correspond à environ 10 fois la posologie quotidienne de l'hyclate de doxycycline recommandée chez un être humain de 60 kg, toutes proportions gardées compte tenu de la surface corporelle estimée (en mg/m²). Bien que l'administration de doxycycline à partir d'une certaine dose entraîne une diminution de la fécondité chez le rat, les effets d'hyclate de doxycycline sur la fécondité humaine sont inconnus.

Grossesse

Effets tératogènes

Grossesse de catégorie D. Les résultats des études sur animaux indiquent que la doxycycline traverse le placenta et atteint les tissus fœtaux.

Susceptibilité / résistance

Développement de bactéries pharmacorésistantes

Il est peu probable que la prescription de JAMP Doxycycline dans l'absence des indications autorisées, profite au patient et risque de développer des bactéries pharmacorésistantes.

Potentiel de prolifération microbienne

En cas de surinfection présumée, il faut interrompre le traitement par JAMP Doxycycline et prendre les mesures appropriées.

PRÉCAUTIONS

Bien que cela ne se soit pas produit pendant les essais cliniques, des microorganismes opportunistes peuvent proliférer pendant le traitement, comme c'est le cas avec d'autres antibactériens. L'administration d'hyclate de doxycycline à une dose dépassant la dose recommandée peut engendrer les conséquences suivantes :

Augmentation de la fréquence des infections vaginales à levures (candidose vaginale).

Chez les patients avec un historique d'antécédents ou de prédispositions au muguet (candidose buccale), il faut employer JAMP Doxycycline avec prudence. L'innocuité et l'efficacité d'emploi des capsules d'hydrate de doxycycline dans le traitement de la parodontite n'ont pas été établies en présence de muguet concomitant.

Essais de laboratoire

Pendant le traitement de longue durée, il faut réaliser périodiquement des essais de laboratoire afin de vérifier le bon fonctionnement de divers organes et appareils, notamment des évaluations des fonctions rénales, hépatiques et hématopoïétiques.

Interactions médicamenteuses

Puisque les produits de la classe des tétracyclines ont un effet dépresseur sur l'activité plasmatique de la prothrombine, il peut être nécessaire de réduire la dose d'anticoagulant administrée au patient qui reçoit simultanément un traitement anticoagulant.

Les antibactériens, tels que les agents de la classe des tétracyclines, pouvant nuire à l'action bactéricide des bêtalactamines (p. ex., la pénicilline), il est déconseillé d'administrer ces deux types d'antibiotiques simultanément.

Les antiacides à base d'aluminium, de calcium ou de magnésium et les préparations contenant du fer nuisent à l'absorption de la doxycycline. Le sous-salicylate de bismuth nuit également à l'absorption de la doxycycline.

Les barbituriques, la carbamazépine et la phénytoïne raccourcissent la demi-vie de la doxycycline.

Des cas de néphrotoxicité mortelle après l'emploi simultané de tétracycline et de méthoxyflurane (Penthrane) ont été rapportés.

L'emploi simultané de doxycycline et de contraceptifs oraux peut nuire à l'efficacité de ces derniers.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

L'incidence de la doxycycline sur les tests faisant appel aux méthodes fluorométriques peut se traduire par une fausse élévation du taux urinaire des catécholamines.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques avec l'hyclate de doxycycline

Dans le cadre des essais cliniques menés chez des adultes atteints de parodontopathie, 213 patients ont reçu une dose biquotidienne de 20 mg d'hyclate de doxycycline sur une période s'échelonnant de 9 à 12 mois. Les effets indésirables les plus souvent observés pendant les essais portant sur l'emploi d'hyclate de doxycycline ou d'un placebo sont énumérés ci-dessous :

Fréquence (%) des effets indésirables observés pendant les essais cliniques avec l'hyclate de doxycycline		
Effet indésirable	20 mg, 2 fois par jour (n = 213)	Placebo (n = 215)
Céphalée	55 (26 %)	56 (26 %)
Rhume	47 (22 %)	46 (21 %)
Syndrome grippal	24 (11 %)	40 (19 %)
Mal de dents	14 (7 %)	28 (13 %)
Abcès parodontal	8 (4 %)	21 (10 %)
Trouble dentaire	13 (6 %)	19 (9 %)
Nausée	17 (8 %)	12 (6 %)
Sinusite	7 (3 %)	18 (8 %)
Lésion	11 (5 %)	18 (8 %)
Dyspepsie	13 (6 %)	5 (2 %)
Irritation de la gorge	11 (5 %)	13 (6 %)
Douleurs articulaires	12 (6 %)	8 (4 %)
Diarrhée	12 (6 %)	8 (4 %)
Congestion des sinus	11 (5 %)	11 (5 %)
Toux	9 (4 %)	11 (5 %)
Céphalée due à la sinusite	8 (4 %)	8 (4 %)
Érythème	8 (4 %)	6 (3 %)
Dorsalgie	7 (3 %)	8 (4 %)
Lombalgie	4 (2 %)	9 (4 %)
Crampes menstruelles	9 (4 %)	5 (2 %)
Indigestion causée par l'hyperacidité	8 (4 %)	7 (3 %)
Douleur	8 (4 %)	5 (2 %)
Infection	4 (2 %)	6 (3 %)
Mal aux gencives	1 (0.5 %)	6 (3 %)
Bronchite	7 (3 %)	5 (2 %)
Douleurs musculaires	2 (1 %)	6 (3 %)

Remarque : Ces pourcentages sont fondés sur le nombre total de participants dans chaque groupe traité.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

En cas de surdosage, interrompre le traitement, traiter les symptômes et prendre les mesures de soutien nécessaires. La dialyse est sans effet sur la demi-vie de la doxycycline et ne serait donc d'aucune utilité en cas de surdosage.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

LA POSOLOGIE DE JAMP DOXYCYCLINE DIFFÈRE DE CELLE DE LA DOXYCYCLINE DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS. LE FAIT DE DÉPASSER LA DOSE RECOMMANDÉE PEUT ACCROÎTRE LA FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES, DONT L'ACQUISITION D'UNE RÉSISTANCE À LA DOXYCYCLINE PAR LES MICROORGANISMES.

La prise de JAMP Doxycycline à 20 mg, 2 fois par jour, dans le traitement d'appoint du détartrage et de l'aplanissement des racines peut s'étaler sur une période pouvant atteindre 9 mois. L'innocuité après 12 mois et l'efficacité après 9 mois de traitement n'ont pas été établies.

Administrer JAMP Doxycycline au moins 1 heure avant le repas du matin et le repas du soir.

Il est recommandé de prendre suffisamment de liquide avec les capsules afin de faire descendre le médicament et de réduire le risque d'irritation ou d'ulcération de l'œsophage (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

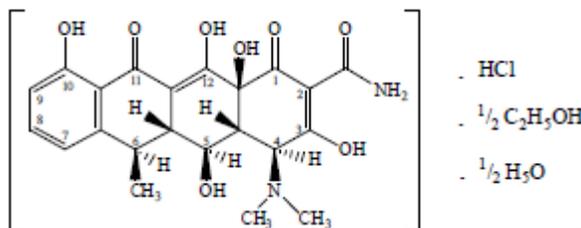
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Hyclate de doxycycline

Nom chimique : Monochlorure de 4-(diméthylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-2-naphthacénecarboxamide, composé avec alcool éthylique (2:1) monohydraté

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₂H₂₄N₂O₈ , HCl , 1/2 C₂H₅OH , 1/2 H₂O

Masse moléculaire : 512,9 g/mol

Description : L'hyclate de doxycycline est une poudre cristalline jaune. Elle est soluble dans l'eau et dans le méthanol. Elle est peu soluble dans l'éthanol (96 pour cent). Se dissout dans les solutions d'hydroxydes et de carbonates alcalins ; Son pH se situe entre 2 et 3 (solution dans l'eau contenant 10 mg de doxycycline par mL).

Composition : Chaque capsule de JAMP Doxycycline contient l'équivalent de 20 mg de doxycycline sous forme d'hyclate. La doxycycline est un dérivé synthétique de l'oxytétracycline.

Ingrédients non médicinaux : Acide stéarique, croscarmellose de sodium, dioxyde de titane, gélatine, gomme-laque, hydroxyde de potassium lactose monohydraté, oxyde de fer noir, propylène glycol et stéarate de magnésium.

FORME POSOLOGIQUE DISPONIBLE

Chaque capsule de JAMP Doxycycline (capuchon blanc opaque portant l'inscription «JP» en lettres noires et un corps blanc opaque portant l'inscription «DC 20 mg » en lettres noires) contient de l'hydrate de doxycycline équivalent à 20 mg de doxycycline. La capsule de gélatine est dure et de taille 2. Disponible en bouteille de 60 capsules.

Conservation

Conserver le médicament à la température ambiante, entre 15 °C - 30 °C, dans un contenant opaque et hermétique (U.S.P.), à l'abri de l'humidité excessive.

MICROBIOLOGIE

La doxycycline est un antibiotique de la classe des tétracyclines. La dose totale administrée pendant le traitement se traduit par une concentration plasmatique nettement inférieure à celle qui est nécessaire à l'inhibition des microorganismes couramment isolés en présence de parodontite chronique. D'après les résultats des essais cliniques, la doxycycline n'a pas d'effets sur l'ensemble des bactéries anaérobies facultatives présentes dans les échantillons de plaque prélevés chez des patients qui avaient reçu cet agent pendant des périodes allant de 9 à 18 mois. Il ne faut pas employer la doxycycline dans le but d'éliminer les microorganismes isolés en présence de parodontite ou d'en réduire le nombre.

Bien que le traitement de courte durée puisse ne pas entraîner d'altération de la flore microbienne, les effets d'une exposition de longue durée n'ont pas été évalués et ne peuvent pas être prévus.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Paramètres pharmacocinétiques d'hydrate de doxycycline					
	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	Cl/F (L/h)	t _{1/2} (h)
Dose unique de 20 mg	42	400 ± 142	1,5 (0,5 - 4,0)	3,80 ± 0,85	18,4 ± 5,38
État d'équilibre (20 mg, 2 fois par jour)	30	790 ± 285	2 (0,98 - 12,0)	3,76 ± 1,06	Non établie

Absorption

Pratiquement toute la dose de doxycycline administrée par voie orale est absorbée. Après la prise biquotidienne de 20 mg de doxycycline par des volontaires sains, la concentration plasmatique maximale s'établit à 790 ng/mL en moyenne et la concentration moyenne à l'état d'équilibre est de 482 ng/mL. L'effet des aliments sur l'absorption de la doxycycline contenue dans les capsules de doxycycline n'a pas été évalué.

Distribution

Plus de 90 % de la dose de doxycycline absorbée se lie aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution apparent rapporté varie de 52,6 à 134 L^{4,6}.

Métabolisme

Les principaux métabolites de la doxycycline n'ont pas été isolés. Cependant, certains inducteurs enzymatiques tels les barbituriques, la carbamazépine et la phénytoïne raccourcissent la demi-vie de la doxycycline.

Excrétion

La doxycycline est excrétée sous forme inchangée dans les urines et les fèces. De 29 à 55,4 % de la dose administrée sont récupérés dans les urines dans les 72 heures suivant l'administration^{5,6}. La demi-vie de la doxycycline s'établit en moyenne à 18 heures chez le sujet qui reçoit cet agent à raison d'une dose unique de 20 mg.

Populations particulières

Gériatrie

Les paramètres pharmacocinétiques de la doxycycline n'ont pas été évalués chez les personnes âgées.

Pédiatrie

Les paramètres pharmacocinétiques de la doxycycline n'ont pas été évalués chez l'enfant (voir la section MISES EN GARDE).

Sexe

Une étude a été menée chez 42 sujets afin de comparer les paramètres pharmacocinétiques de la doxycycline entre l'homme et la femme. La C_{max} s'est révélée environ 1,7 fois plus élevée chez la femme que chez l'homme. Aucune autre différence manifeste entre l'homme et la femme n'a été relevée sur le plan pharmacocinétique.

Race

Aucune comparaison portant sur les paramètres pharmacocinétiques de la doxycycline suivant la race des sujets n'a été menée.

Insuffisance rénale

Les résultats des études ne font état d'aucune différence significative entre les sujets ayant une fonction rénale normale et ceux atteints d'insuffisance rénale grave en ce qui a trait à la demi-vie sérique de la doxycycline. L'hémodialyse est sans effet sur la demi-vie de la doxycycline.

Insuffisance hépatique

Les paramètres pharmacocinétiques de la doxycycline n'ont pas été évalués chez les sujets souffrant d'insuffisance hépatique.

Interactions médicamenteuses

Voir la section PRÉCAUTIONS.

Essai clinique

Dans une étude de phase 3 randomisée, multicentrique, en double aveugle, d'une durée de 9 mois, portant sur 190 patients adultes souffrant de maladies parodontales [au moins deux sites de sondage par quadrant d'une profondeur de poche (PD) et d'un niveau d'attachement (ALv) compris entre 5 et 9 mm], les effets de l'administration orale de 20 mg deux fois par jour d'hyclate de doxycycline associée au détartrage et au surfaçage radiculaire (SRP) ont été comparés à ceux d'un contrôle placebo associé au SRP. Les deux groupes de traitement ont reçu un traitement de détartrage et de surfaçage radiculaire dans deux quadrants au début de l'étude. Les mesures de l'ALv, de la PD et du saignement sur le sondage (BOP) ont été obtenues au début de l'étude, puis à 3, 6 et 9 mois sur chaque site de chaque dent dans les deux quadrants ayant reçu un traitement de détartrage et de surfaçage radiculaire à l'aide de la sonde manuelle UNC-15. Chaque site dentaire a été classé dans l'une des trois strates basées sur le DP de base : 0-3 mm (aucune maladie), 4-6 mm (maladie légère/modérée), > 7 mm (maladie grave). Pour chaque strate et groupe de traitement, les données suivantes ont été calculées aux mois 3, 6 et 9 : changement moyen de l'ALv par rapport à la ligne de base, changement moyen de la DP par rapport à la ligne de base, pourcentage moyen de sites dentaires par patient présentant une perte d'attache de > 2 mm par rapport à la ligne de base, et pourcentage de sites dentaires présentant un saignement au sondage.

Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Résultats cliniques à neuf mois des capsules d'hyclate de doxycycline, 20 mg en tant qu'adjuvant au PRS			
Paramètre	Ligne de base profondeur de poche		
	0-3 mm	4-6 mm	≥ 7 mm
Nombre de patients Capsules d'hyclate de doxycycline 20 mg 2 fois par jour	90	90	79
Nombre de patients (Placebo)	93	93	78
Gain moyen (SD ^{ff}) de ALv [✓] Capsules d'hyclate de doxycycline 20 mg 2 fois par jour Placebo	0.25 (0.29) mm 0.20 (0.29) mm	1.03 (0.47) mm* 0.86 (0.48) mm	1.55 (1.16) mm* 1.17 (1.15) mm
Baisse Moyenne (SD ^{ff}) de PD [✓] Capsules d'hyclate de doxycycline 20 mg 2 fois par jour Placebo	0.16 (0.19) mm** 0.05 (0.19) mm	0.95 (0.47) mm ** 0.69 (0.48) mm	1.68 (1.07) mm** 1.20 (1.06) mm
% de sites (SD ^{ff}) avec perte de ALv [✓] ≥ 2 mm Capsules d'hyclate de doxycycline 20 mg 2 fois par jour Placebo	1.9 (4.2) % 2.2 (4.1) %	1.3 (4.5) % 2.4 (4.4) %	0.3 (9.4) % 3.6 (9.4) %
% de sites (SD ^{ff}) de BOP ^f Capsules d'hyclate de doxycycline 20 mg 2 fois par jour Placebo	39 (19) %** 46 (19) %	64 (18) %* 70 (18) %	75 (29) % 80 (29) %

* p<0.050 par rapport au groupe contrôle placebo. ** p<0.010 par rapport au groupe contrôle placebo.

ALv^T=Niveau d'attachement clinique PD[✓]=Profondeur de poche BOP^f=Saignement sur le sondage SD^{ff}=Déviation standard

Étude de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, bidirectionnelle, à dose unique et croisée de JAMP Doxycycline (JAMP Pharma Corporation) avec PrPERIOSTAT® Capsules, 20 mg (PENDOPHARM, Division of Pharmascience Inc.) a été menée chez des sujets adultes, hommes et femmes, en bonne santé et à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité des 23 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Doxycycline (1 x 20 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	% Ratio des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90%
AUC _T (ng·h/mL)	9075.34 9169.82 (15.52)	9261.85 9381.13 (17.69)	98.0	93.0 - 103.2
AUC _I (ng·h/mL)	9929.94 10027.56 (15.49)	10114.35 10238.61 (16.94)	98.2	92.9 - 103.8
C _{max} (ng/mL)	553.68 562.35 (18.00)	592.92 609.37 (26.05)	93.4	87.0 – 100.2
T _{max} ³ (h)	1.33 (0.75 - 4.03)	1.00 (0.75 - 2.33)		
T _½ ⁴ (h)	20.164 (22.40)	20.030 (21.14)		

¹ JAMP Doxycycline (hyclate de doxycycline) (JAMP Pharma Corporation)

² PrPERIOSTAT® (hyclate de doxycycline) capsules à 20 mg (PENDOPHARM, Division of de Pharmascience Inc.)

³ Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (%CV) seulement

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les données relatives à la toxicité aiguë de la doxycycline administrée par gavage et par voie parentérale à la souris, au rat et au chien sont résumées ci-dessous :

	DL50 (IC à 95 %) en mg/kg par voie orale	
	Voie orale	Voie intraveineuse
Souris	1 900 (1 696 - 2 128)	241 (230 - 253)
Rats	> 2 000	228 (202 - 258)
Chiens	> 500	> 100

Chez le raton sevré et le raton nouveau-né, la DL50 de la doxycycline administrée par voie intrapéritonéale s'établit respectivement à 262 (222 - 309) mg/kg et à 300 (275 - 327) mg/kg.

Toxicité pour la reproduction et effet tératogène

L'administration de doxycycline au rat, au lapin et au singe n'entraîne aucun effet tératogène.

Des rats reproducteurs ont reçu de la doxycycline par gavage à raison de 50 et 250 mg/kg/jour avant et pendant la période de gestation de deux portées consécutives. Rien n'indique que l'administration de doxycycline ait nui à la reproduction des rats.

Des lapines gravides de race néo-zélandaise blanche ont reçu de la doxycycline par gavage en doses de 8 ou 40 mg/kg/jour, du 8e au 16e jour de gestation. Un cas de spina bifida et un cas d'anencéphalie partielle ont été rapportés chez deux lapereaux issus respectivement d'une lapine témoin et d'une lapine qui recevait la dose de 8 mg/kg. Ces malformations ont été considérées spontanées dans le groupe témoin et causées par la prise du médicament dans le groupe traité.

Dans le cadre d'études de tératogénèse portant sur un petit nombre de singes, l'administration de doses de doxycycline allant de 1 à 50 mg/kg/jour n'a entraîné aucun effet tératogène.

Carcinogénèse et mutagenèse

L'hyclate de doxycycline s'est révélé dépourvu d'effet cancérigène chez l'animal dans le cadre d'une étude de longue durée.

L'hyclate de doxycycline s'est révélé dépourvu d'effet génotoxique dans le cadre d'une étude *in vitro* de mutation ponctuelle menée sur des cultures de cellules de mammifères (test de mutation directe du locus de l'enzyme HGPRT sur cellules ovariennes de hamster chinois [CHO]) ou du test du micronoyau mené *in vivo* chez la souris CD-1. Cependant, les données tirées de la recherche *in vitro* d'aberrations chromosomiques dans les cellules CHO incitent à penser que l'hyclate de doxycycline a un faible pouvoir clastogène.

L'administration d'hydrate de doxycycline par gavage à des rats et des rates Sprague-Dawley entraîne une altération de la fécondité et de la performance de reproduction, comme en témoignent l'allongement du temps d'accouplement, la baisse de mobilité et de vitesse des spermatozoïdes, la diminution du nombre de spermatozoïdes, les anomalies morphologiques des spermatozoïdes et l'augmentation des pertes de fœtus avant et après l'implantation. L'exposition à l'hydrate de doxycycline à toutes les doses étudiées a occasionné des manifestations de génotoxicité; même l'emploi de la plus faible dose étudiée (50 mg/kg/jour) a entraîné une réduction statistiquement significative de la vitesse des spermatozoïdes. Il est à noter que la dose de 50 mg/kg/jour correspond à environ 10 fois la posologie quotidienne d'hydrate de doxycycline recommandée chez un être humain de 60 kg, toutes proportions gardées compte tenu de la surface corporelle estimée (en mg/m²). Bien que l'administration de doxycycline à partir d'une certaine dose entraîne une diminution de la fécondité chez le rat, les effets d'hydrate de doxycycline sur la fécondité humaine sont inconnus.

RÉFÉRENCES

1. Comprehensive Summary (Part III - Vol 4, pg. 7 / Part IV - Vol 11, pg. 1-2).
2. Comprehensive Summary (Part III - Vol 4, pg. 92 / Part IV - Vol 11-17).
3. Golub L.M., Sorsa T., Lee H-M, Ciancio S., Sorbi D., Ramamurthy N.S., Gruber B., Salo T., Konttinen Y.T.: Doxycycline Inhibits Neutrophil (PMN)-type Matrix Metalloproteinases in Human Adult Periodontitis Gingiva. *J. Clin. Periodontol.* 1995; 22: 100-109.
4. Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes: Preliminary observations and a proposed new mechanism of action. (Part III - Vol 4, pg. 21 / Part IV - Vol 5, pg. 10).
5. Inhibition of purified collagenase from alkali-burned rabbit corneas. (Part III - Vol 4, pg. 27 / Part IV - Vol 5, pg. 13).
6. Regulation of cytoplasmic calcium concentration in tetracycline-treated osteoclasts. (Part III - Vol 4, pg. 33 / Part IV - Vol 5, pg. 17).
7. Golub L.M., Ciancio S., Ramamurthy N.S., Leung M., MDNamara T.F.: Low-dose Doxycycline Therapy: Effect on Gingival and Crevicular Fluid Collagenase Activity in Humans. *J. Periodont. Res.* 1990; 25: 321-330. (Part III - Vol 4, pg. 130 / Part IV - Vol 21, pg. 203).
8. Golub L.M., Lee H.M., Greenwald R.A., Ryan M.E., Salo T., Giannobile W.V.: A Matrix Metalloproteinase Inhibitor Reduces Bone-type Collagen Degradation Fragments and Specific Collagenases in Gingival Crevicular Fluid During Adult Periodontitis. *Inflammation Research* 1997; 46: 310-319.
9. The clinical dose response of doxycycline in reducing excessive collagenase levels associated with periodontal disease. (Part III - Vol 4, pg. 113 / Part IV - Vol 108, pg. 1).
10. Single dose of placebo or doxycycline 10, 20 or 100 mg. (Part III - Vol 4, pg. 116 / Part IV - Vol 109, pg. 91).
11. Twice daily (BID) doses of doxycycline 20 mg or tetracycline 100 mg or no treatment for 4 weeks. (Part III - Vol 4, pg. 124 / Part IV - Vol 108, pg. 53).
12. A bioavailability and dose proportionality study of three dosing levels of doxycycline capsules in normal healthy male volunteers. (Part III - Vol 4, pg. 93 / Part IV - Vol 11, pg. 18 & Vol 13, pg. 1).

13. A double blind, single dose, 2-period crossover pharmacokinetic study in healthy volunteers. (Part III - Vol 4, pg. 94 / Part IV - Vol 11, pg. 26 & Vol 14-16).
14. An open-label, multiple dose, three period crossover study in healthy volunteers. (Part III - Vol 4, pg. 95 / Part IV - Vol 11, pg. 14 & Vol 12, pg. 1).
15. Comprehensive Summary (Part III - Vol 4, pg. 43-44 / Part IV - Vol 7, pg. 1 & Vol 8, pg. 1, 197, 21).
16. Saivain S., Houin G.: Clinical Pharmacokinetics of Doxycycline and Minocycline. Clin. Pharmacokinetics. 1988; 15; 355-366. (Part III - Vol 4, pg. 19 / Part IV - Vol 11, pg. 87-98).
17. Campistron G., Coulais Y., Caillard C., Mosser J., Pontagnier H., Houin G.: Pharmacokinetics and Bioavailability of Doxycycline in Humans. Arzneimittel Forschung. 1986; 36: 1705-1707. (Part III - Vol 4, pg. 19 / Part IV - Vol 11, pg. 60-62).
18. Schach von Wittenau M., Twomey T.: The Disposition of Doxycycline by Man and Dog. Chemotherapy. 1971; 16: 217-228. (Part III - Vol 4, pg. 88 / Part IV - Vol 5, pg. 205-221).
19. A 9-Month, Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Effect of PERIOSTAT (20 mg doxycycline hyclate capsules) BID in Conjunction with Scaling and Root Planing Versus Placebo BID in Conjunction with Scaling and Root Planing on Attachment Level, and Pocket Depth in Patients with Adult Periodontitis. (Part III - Vol 4, pg. 100-106 / Part IV - Vol 111-124).
20. Comprehensive Summary (Part III - Vol 4, pg. 7-8 / Part IV - Vol 11, pg. 1-2).
21. Comprehensive Summary (Part III - Vol 4, pg. 77-80 / Part IV - Vol 5, pg. 192).
22. Comprehensive Summary (Part III - Vol 4, pg. 136 / Part IV - Vol 20, pg. 488).
23. Mouse Micronucleous test (Part III - Vol 4, pg. 74 / Part IV - Vol 10, pg. 276).
24. In vitro mammalian cell cytogenetic test - CHO cells (Part III - Vol 4, pg. 72 / Part IV - Vol 10, pg. 251).
25. Comprehensive Summary (Part III - Vol 4, pg. 79 / Part IV - Vol 5, pg. 192).
26. Product Monograph - ^{Pr}PERIOSTAT[®] (Doxycycline Hyclate Capsules, USP, 20 mg) PENDOPHARM, Division of Pharmascience Inc., Date of Revision: November 14, 2018, Control: 215842

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT
LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET
EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

JAMP Doxycycline
Capsules de doxycycline, USP

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre JAMP Doxycycline et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. 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 JAMP Doxycycline.

Pourquoi JAMP Doxycycline est-il utilisé?

JAMP Doxycycline est utilisé chez les adultes atteints d'une maladie des gencives (parodontite) après une certaine procédure dentaire (détartrage et traitement des racines). Il aide à améliorer la fixation des dents et à réduire les poches gingivales.

JAMP Doxycycline contient un ingrédient antibactérien nommé doxycycline qui est aussi utilisé pour traiter les infections bactériennes.

Comment JAMP Doxycycline agit-il?

JAMP Doxycycline appartient à la classe des antibiotiques connus sous le nom des tétracyclines. Il peut aider à prévenir la dégradation des tissus gingivaux.

Quels sont les ingrédients de JAMP Doxycycline?

Ingrédient médicamenteux : doxycycline (sous forme d'hyclate de doxycycline)

Ingrédients non-médicamenteux :

Acide stéarique, croscarmellose de sodium, dioxyde de titane, gélatine, gomme-laque, hydroxyde de potassium lactose monohydraté, oxyde de fer noir, propylène glycol et stéarate de magnésium

JAMP Doxycycline est offert sous la forme posologique suivante:

Capsules de 20 mg

Ne prenez pas JAMP Doxycycline si vous :

- êtes allergique ou hypersensible à la doxycycline ou à tout autre antibiotique de la famille des tétracyclines.
- avez une maladie auto-immune de myasthénie grave, laquelle peut causer une faiblesse importante dans les muscles utilisés pour la respiration et les parties mobiles du corps.
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Utiliser JAMP Doxycycline durant la grossesse peut causer des malformations congénitales. Cela peut également causer des dommages et la décoloration des dents en développement de votre bébé à naître.
- Allaites ou prévoyez le faire. L'hyclate de doxycycline peut passer dans le lait maternel et causer des dommages et la décoloration des dents en développement de votre bébé à naître.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre **JAMP Doxycycline**, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- prenez des médicaments pour éclaircir le sang, utilisés pour prévenir les caillots sanguins;
- prenez d'autres antibiotiques, tels que la pénicilline.
- Avez des antécédents de muguet (infection à levures dans la bouche et/ou la gorge) ou êtes à risque de ce type d'infection.

Autres mise en garde que vous devez connaître :

Sensibilité au soleil

JAMP Doxycycline peut provoquer une sensibilité de votre peau au soleil. Pendant que vous prenez JAMP Doxycycline, utilisez un écran solaire et des vêtements protecteurs si vous êtes en plein soleil et évitez les lits de bronzages et d'autres sources de lumière UV. Si vous remarquez une rougeur de la peau après avoir été au soleil tout en prenant JAMP Doxycycline communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec JAMP Doxycycline :

- Les antiacides utilisés pour traiter les brûlures d'estomac et l'indigestion contenant de l'aluminium, du calcium, du magnésium ou du subsalicylate de bismuth
- Les préparations contenant du fer, telles que les suppléments de fer
- Les médicaments pour éclaircir le sang utilisés pour prévenir les caillots de sang
- Les antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes tels que la pénicilline, la tétracycline et le méthoxyfluorane
- Les barbituriques utilisés pour traiter l'insomnie et l'anxiété, tels le phénobarbital
- Les médicaments antiépileptiques tels que la carbamazépine et la phénytoïne
- Contraceptifs oraux

Comment prendre JAMP Doxycycline :

- Prendre JAMP Doxycycline deux fois par jour, au moins une heure avant les repas du matin et du soir.
- Les capsules de JAMP Doxycycline doivent être avalées avec un grand verre d'eau
- Même si vous vous sentez mieux dès le début du traitement, JAMP Doxycycline doit être utilisé exactement tel qu'indiqué par votre professionnel de la santé.
- Une mauvaise utilisation ou une utilisation abusive de JAMP Doxycycline pourrait amener à la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par la doxycycline (résistance). Cela signifie que la doxycycline ne fonctionnera pas pour vous dans le futur
- Ne partagez pas votre médicament.

Posologie habituelle pour adulte:

- 20 mg deux fois par jour jusqu'à 9 mois

Surdosage :

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous prenez soin, avez pris trop de JAMP Doxycycline, contactez immédiatement votre professionnel de santé, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à JAMP Doxycycline?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pouvez ressentir lorsque vous prenez JAMP Doxycycline. Si vous éprouvez des effets secondaires non énumérés ici, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- Céphalée
- Rhume (écoulement nasal, éternuements, toux, mal de gorge)
- Syndrome grippal (fièvre, courbatures, mal de tête, toux, mal de gorge) infection des sinus (sinusite), congestion des sinus, sinusite
- Mal de dents ou autre problème de dents
- Douleur des gencives
- Nausée, indigestion
- Douleurs articulaires, mal de dos, douleurs musculaires
- Diarrhée
- Érythème
- Crampes menstruelles

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Consulter votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et cherchez un aide médicale immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Abcès de la gencive : gonflement de la gencive, gencive rouge, douleur lancinante, dents sensibilités, écoulement de pus, fièvre		√	
Bronchite : toux avec mucus, fatigue, respiration courte, fièvre, frissons, douleur thoracique		√	

Infection à levures orale (muguet) : boursoufflures blanches crémeuses sur la langue, l'intérieur des joues, les gencives ou les amygdales qui saignent quand on les gratte, douleur, difficulté à avaler		√	
Infection vaginale à levures : démangeaisons vaginales ou sensation de brûlure, écoulement épais ressemblant à du fromage blanc, rougeurs vaginales ou gonflement, picotement ou brûlure en urinant ou lors des rapports sexuels		√	

En cas de symptôme ou de malaise 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.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

- Conserver à une température ambiante, entre 15 °C - 30 °C dans un contenant étanche, résistant à la lumière.
- À l'abri de l'humidité excessive.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de JAMP Doxycycline vous pouvez :

- Communiquer 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 pour les patients sur les médicaments.

Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du manufacturier (www.jamppharma.com), ou en téléphonant au 1-866-399-9091.

Le présent feuillet a été rédigé par :
JAMP Pharma Corporation
1310 rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3, Canada

Dernière révision : 28 juin 2022