

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE**

Doxycycline Capsules à libération modifiée, 40 mg

(sous forme de monohydrate)

Norme Apotex

Anti-rosacée

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
Canada, M9L 1T9

Date de révision:
13 mars 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 255078

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	27
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	27
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	27
CONTRE-INDICATIONS	27
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	28
EFFETS INDÉSIRABLES	32
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	34
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	35
SURDOSAGE	36
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	36
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	38
FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	38
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	39
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	39
ESSAIS CLINIQUES	40
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	42
MICROBIOLOGIE	43
TOXICOLOGIE	43
RÉFÉRENCES	48
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	49

Pr APO-DOXYCYCLINEMODIFIED RELEASE

Doxycycline Capsules à libération modifiée, 40 mg
(sous forme de monohydrate)

Norme Apotex

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules à libération modifiée, 40 mg	cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titanium, éthylcellulose, gélatine, gomme-laque, hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, propylèneglycol, sébacate de di-butyle, stéarate de magnésium, talc.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE est indiqué dans le traitement exclusif des lésions inflammatoires (papules et pustules) de la rosacée chez l'adulte. Aucun effet significatif sur l'érythème (rougeur) généralisé causé par la rosacée n'a été noté.

APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE contient de la doxycycline, un ingrédient antibactérien. Une mauvaise utilisation ou une utilisation excessive d'APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE pourrait entraîner le développement de bactéries pharmacorésistantes. Pour réduire le développement de bactéries résistantes au médicament et maintenir l'efficacité de la doxycycline, APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE ne doit être utilisé que pour l'indication et l'usage clinique autorisées.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité chez les sujets de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Gériatrie (≥ 65 ans) :

Les études cliniques sur doxycycline, capsules à libération modifiée n'incluaient pas un nombre suffisant de sujets de 65 ans et plus pour permettre de déterminer si ceux-ci répondent différemment des sujets plus jeunes.

CONTRE-INDICATIONS

APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE est contre-indiqué :

- en cas d'hypersensibilité à la doxycycline, à d'autres tétracyclines ou à toute composante de la préparation ou du contenant (voir la liste complète des ingrédients sous la rubrique FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT)
- pendant les deuxième et troisième trimestres de la grossesse et l'allaitement
- chez les nourrissons et les enfants de moins de 8 ans
- en présence de myasthénie

(voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les capsules d'APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE contiennent de la doxycycline dans une préparation conçue pour fournir des concentrations plasmatiques inférieures au seuil antimicrobien. APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE ne doit pas être utilisé dans le but de traiter des infections bactériennes, d'assurer une prophylaxie antibactérienne ni d'éliminer les microorganismes associés à une maladie bactérienne ou d'en réduire le nombre.

Utilisation de doxycycline avec d'autres médicaments ou aliments

L'emploi de doxycycline avec d'autres médicaments ou aliments peut donner lieu à des interactions médicamenteuses ou alimentaires (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

La prise concomitante d'un rétinoïde oral est à éviter, des cas de syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne ayant été rapportés (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Cancérogenèse et mutagenèse

On a évalué le pouvoir cancérogène de l'hydrate de doxycycline dans le cadre d'une étude animale au long cours, où on a noté une augmentation du nombre de tumeurs bénignes de la glande mammaire (fibroadénomes), de l'utérus (polypes) et de la thyroïde (adénomes à cellules C) chez les rates. Des signes d'activité oncogène ont été observés dans le cadre d'études portant sur des composés apparentés comme l'oxytétracycline (tumeurs surrenaliennes et hypophysaires) et la minocycline (tumeurs thyroïdiennes).

Selon les données issues d'un test d'aberrations chromosomiques effectué *in vitro* sur des cellules ovariennes de hamsters chinois (CHO), l'hydrate de doxycycline aurait un faible pouvoir clastogène (voir TOXICOLOGIE).

Appareil digestif

APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE n'est pas recommandé chez les sujets qui ont subi une gastrectomie, un pontage gastrique ou une dérivation/exclusion duodénale ou qui sont jugés par ailleurs achlorhydriques (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Infection à *Clostridium difficile*

Des cas d'infection liée à *Clostridium difficile* ont été signalés avec plusieurs antibiotiques, y compris la doxycycline. Les manifestations de l'infection peuvent aller d'une légère diarrhée à une colite mortelle. Il est important de prendre en compte ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou une perforation du côlon à la suite de la prise d'un antibiotique. Des cas de maladies associées à *C. difficile* ont été signalés plus de deux mois après l'administration d'agents antibactériens. En cas de survenue d'une diarrhée au cours du traitement par APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE, la possibilité d'une colite pseudomembraneuse doit être envisagée et un traitement approprié doit être instauré. Cela peut inclure

l'arrêt d'APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE.

Une antibiothérapie peut modifier la flore normale du côlon et permettre la colonisation par *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit deux toxines, A et B, qui favorisent la survenue d'infections dues à ce microorganisme. Celles-ci peuvent être résistantes aux antibiotiques et entraîner une importante morbidité.

Si le diagnostic d'infection à *C. difficile* est soupçonné ou confirmé, il faut mettre en œuvre les mesures thérapeutiques pertinentes. Les cas bénins répondent habituellement à l'arrêt des antibiotiques qui ne ciblent pas *C. difficile*. Dans les cas plus sérieux, on doit envisager un apport hydro-électrolytique, une recharge protéique et une antibiothérapie cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. Une évaluation chirurgicale est à envisager, selon le tableau clinique, car une chirurgie pourrait s'imposer dans certains cas graves (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Œsophagite et ulcère œsophagien

On a signalé des cas isolés d'œsophagite et d'ulcère de l'œsophage chez des sujets qui prenaient des tétracyclines sous forme orale et solide. La plupart de ces personnes prenaient le médicament immédiatement avant le coucher. Il est recommandé de prendre les capsules avec un grand verre d'eau pour réduire le risque d'irritation et d'ulcération de l'œsophage (voir Posologie et administration).

Sphère hépatobiliaire

La prudence s'impose quand on administre APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE à des patients qui ont une insuffisance hépatique ou qui prennent des médicaments potentiellement hépatotoxiques. Les concentrations sanguines de doxycycline chez les patients traités par doxycycline, capsules à libération modifiée sont plus faibles que celles des patients traités par des formulations antibiotiques classiques de doxycycline. Cependant, aucune donnée n'appuie l'innocuité de cette dose plus faible d'APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE en présence d'insuffisance hépatique.

Système immunitaire

Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité sont survenues, quoique rarement, au cours des essais cliniques. Advenant une réaction allergique, il y aurait lieu de cesser l'administration doxycycline, capsules à libération modifiée et de mettre en route le traitement approprié.

Troubles auto-immuns :

Des syndromes auto-immuns – syndrome pseudolupique médicamenteux, hépatite auto-immune, vascularite et maladie sérique – ont été associés aux antibiotiques de la classe des tétracyclines.

Ceux-ci peuvent se manifester par une arthralgie, de la fièvre, des éruptions et un malaise. En présence de symptômes, il faut procéder à une évaluation – exploration de la fonction hépatique, recherche d'anticorps antinucléaires, hémogramme et autres examens appropriés; la prise de tétracycline doit être interrompue sur-le-champ.

Appareil locomoteur

APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE est contre-indiqué en présence de myasthénie à cause du risque d'aggravation de la maladie.

Système nerveux

L'emploi de tétracyclines a été associé à des cas d'hypertension intracrânienne bénigne chez l'adulte, se traduisant généralement par une céphalée et une vision trouble, et de bombement de la fontanelle chez le

nourrisson. Ces deux troubles ainsi que les symptômes apparentés disparaissent habituellement au retrait de la tétracycline mais il peut rester des séquelles permanentes. Il faut demander aux patients s'ils ont des troubles de la vue avant de prescrire APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE et rechercher régulièrement la présence d'un œdème papillaire pendant le traitement.

Ophthalmologie

APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE ne doit pas être utilisé chez les personnes qui ont des manifestations oculaires de la rosacée (rosacée oculaire, blépharite ou orgelet interne) car cette population de patients n'a pas été étudiée lors des essais cliniques.

Reins

L'action anti-anabolisante des tétracyclines peut causer une élévation de l'azote uréique sanguin. Les études indiquent que cet effet anti-anabolisant ne se produit pas lors de l'administration de la doxycycline à des insuffisants rénaux.

Sensibilité ou résistance

Une résistance bactérienne aux tétracyclines est possible chez les personnes qui prennent APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE. Vu la possibilité d'apparition de bactéries résistantes au médicament durant un traitement par APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE, il faut suivre strictement les recommandations d'emploi (voir MICROBIOLOGIE).

Fonction sexuelle et reproduction

On ignore l'effet d'APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE sur la fertilité chez l'humain, mais l'administration d'hydrate de doxycycline par voie orale a réduit la fertilité et la performance reproductive des rats (voir TOXICOLOGIE).

Peau

Photosensibilité :

Une réaction de photosensibilité, se manifestant par un érythème solaire (coup de soleil) excessif, a été observée chez certaines personnes sous tétracyclines. Cette réaction n'est pas survenue au cours des études cliniques sur doxycycline, capsules à libération modifiée, mais les patients doivent être informés de réduire le plus possible ou d'éviter l'exposition au soleil et aux rayons ultraviolets artificiels (lits de bronzage ou photothérapie UVA/UVB) pendant qu'ils prennent APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE et d'arrêter le traitement en cas de phototoxicité ou d'érythème cutané. L'utilisation d'un écran solaire et d'autres mesures de protection contre le soleil sont également à envisager.

Hyperpigmentation des tissus :

Les antibiotiques de la classe des tétracyclines sont reconnus pour provoquer une hyper-pigmentation au niveau de plusieurs organes. La pigmentation de la peau et de la cavité buccale surviendrait indépendamment de la quantité de médicament ingérée et de la durée du traitement, mais la pigmentation d'autres tissus a été observée après une administration prolongée.

Populations particulières

La prise de tétracyclines durant la période de développement dentaire (deuxième et troisième trimestres de la grossesse, petite enfance et enfance, jusqu'à l'âge de 8 ans) peut entraîner une dyschromie (coloration jaune, grise ou brune) permanente des dents. Cette réaction est plus fréquente au cours d'un traitement prolongé, mais elle a été observée à la suite de traitements répétés de brève durée. Des cas d'hypoplasie de l'émail dentaire ont également été signalés. Par conséquent, les tétracyclines sont à éviter au cours de la formation et de l'éruption des dents.

Toutes les tétracyclines forment un complexe calcique stable dans les tissus ostéogéniques. Un ralentissement de la croissance du péroné a été observé chez des prématurés ayant reçu 25 mg/kg de tétracycline par voie orale toutes les 6 heures. Cette réaction s'est avérée réversible à l'arrêt du traitement.

Des études animales indiquent que les tétracyclines traversent la barrière placentaire, pénètrent les tissus fœtaux et peuvent retarder le développement du squelette du fœtus. Des signes d'embryotoxicité ont été notés après l'administration à des animaux en début de gestation.

Femmes enceintes :

APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE ne doit pas être utilisé durant la grossesse. La doxycycline, comme les autres tétracyclines, peut être nocive pour le fœtus. S'il faut administrer une tétracycline à une femme enceinte ou si la patiente tombe enceinte durant le traitement, elle doit être informée des risques auxquels le fœtus est exposé.

APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE est contre-indiqué au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse, correspondant à l'odontogenèse.

Femmes qui allaitent :

APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE est contre-indiqué durant la période d'allaitement à cause du risque de coloration des dents et de ralentissement de la croissance osseuse chez les nourrissons. Des concentrations faibles de tétracyclines passent dans le lait maternel.

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité d'APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE chez les personnes de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées; l'usage du produit en pédiatrie est donc déconseillé.

APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE est contre-indiqué chez les nourrissons et les enfants de moins de 8 ans à cause du risque de coloration des dents et de retard de croissance osseuse.

Surveillance et tests de laboratoire

Un bilan de laboratoire, portant entre autres sur les fonctions hématopoïétique, rénale et hépatique, doit être effectué périodiquement durant un traitement par la doxycycline.

Susceptibilité/résistance

Développement de bactéries résistantes aux médicaments :

Il est peu probable que la prescription d'APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE en l'absence d'une indication autorisée soit bénéfique pour le patient et risque de favoriser le développement de bactéries résistantes au médicament.

Potentiel de prolifération microbienne

Comme avec d'autres antibiotiques, l'utilisation d'APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE peut mener à la prolifération de microorganismes non sensibles, y compris les champignons. En cas de surinfection, il faut interrompre le traitement par APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE et prendre les mesures qui s'imposent.

On n'a pas observé d'augmentation de l'incidence de la candidose vaginale dans les essais cliniques sur APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE, mais l'utilisation de tétracyclines peut l'augmenter. On

doit utiliser APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE avec prudence chez les patients ayant des antécédents de candidose ou prédisposés à cette maladie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Le nombre total de patients qui ont subi des effets indésirables au cours des essais cliniques était de 56 (20,8 %) pour le groupe sous doxycycline, capsules à libération modifiée (N = 269) et de 38 (14,2 %) pour le groupe assigné au placebo (N = 268).

Les réactions indésirables le plus souvent rapportées dans le groupe traité par doxycycline, capsules à libération modifiée lors des études de phase III étaient les suivantes : diarrhée (4,1 %), céphalées (2,2 %), douleur abdominale haute (1,9 %), mycose (1,9 %), nausées (1,9 %), élévation de l'aspartate-aminotransférase (1,5 %) et malaise gastrique (1,1 %). La plupart des réactions indésirables étaient de faible ou moyenne gravité. Seulement 4,8 % des patients traités par doxycycline, capsules à libération modifiée ont abandonné le traitement à cause d'une réaction indésirable; le motif d'abandon le plus fréquent était la diarrhée (0,7 %).

Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des réactions indésirables observés dans les études ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux obtenus dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables d'un médicament provenant des essais cliniques sont utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et leur incidence approximative.

Dans le cadre de deux essais cliniques contrôlés réunissant des adultes atteints de rosacée, 537 patients ont reçu doxycycline, capsules à libération modifiée ou un placebo pendant 16 semaines. Les réactions indésirables ayant un lien probable ou possible avec le médicament, selon le jugement de l'investigateur, et survenues chez au moins 1 % des patients traités par doxycycline, capsules à libération modifiée dans les études de phase III sont énumérées au tableau 1.

Tableau 1 – Réactions indésirables signalées par au moins 1 % des patients sous doxycycline au cours des essais cliniques de phase III (16 semaines)

Système / Terme privilégié	doxycycline capsules à libération modifiée (N = 269) n (%)	Placebo (N = 268) n (%)
Système digestif		
Diarrhée	11 (4,1)	4 (1,5)
Nausées	5 (1,9)	8 (3,0)
Douleur abdominale haute	5 (1,9)	1 (0,4)
Gêne gastrique	3 (1,1)	2 (0,7)
Système nerveux		
Céphalées	6 (2,2)	11 (4,1)
Infections et infestations		
Mycose	5 (1,9)	1 (0,4)
Constantes biologiques		
Hausse de l'AST	4 (1,5)	0

AST = aspartate-aminotransférase

Effets indésirables moins fréquents survenus au cours des essais cliniques (< 1 %)

Les manifestations indésirables suivantes ont été désignées par l'investigateur comme ayant une relation (possible ou probable) avec doxycycline, capsules à libération modifiée lors des essais cliniques.

Sang et lymphes : Anémie.

Appareil cardiovasculaire : Extrasystoles ventriculaires, palpitations.

Oreille et labyrinthe : Vertige.

Yeux : Photophobie.

Appareil digestif : Dyspepsie (brûlures d'estomac), malaise gastro-intestinal, douleur gastro-intestinale, reflux gastro-œsophagien, gastrite, vomissements, gêne abdominale, douleur abdominale, distension abdominale, constipation, dysphagie, selles molles, sécheresse de la bouche.

Organisme entier : Malaise, douleur thoracique, courbatures.

Système immunitaire : Bronchospasme, œdème facial.

Infections et infestations : Candidose, candidose vaginale, furoncle (clou), cystite, infection des voies respiratoires supérieures, grippe, bronchite.

Blessures et intoxication : Érythème solaire, lacération.

Explorations : Bilan hépatique anormal, hausse de l'alanine-aminotransférase, élévation de la lactico-déshydrogénase sanguine, gain de poids, hausse de l'uricémie, augmentation de la tension artérielle.

Métabolisme et nutrition : Anorexie.

Appareil locomoteur : Crampes musculaires, spasmes musculaires.

Système nerveux : Trouble de l'équilibre, dysgueusie, étourdissements, agueusie.

Psychiatrie : Dépression, anxiété, insomnie.

Appareil urogénital : Miction impérieuse.

Appareil reproducteur : Pertes vaginales.

Appareil respiratoire : Dyspnée, douleur pharyngo-laryngienne, asthme.

Peau et tissu sous-cutané : Prurit, sensation de cuisson de la peau, sécheresse de la peau, éruption cutanée, couperose, dermatite, réaction cutanée.

Réactions indésirables observées après la commercialisation du produit

Les événements suivants ont été signalés depuis le lancement d'oxycycline, capsules à libération modifiée à l'échelle mondiale. Il a été décidé de les inclure en raison de leur gravité ou de leur incidence. Les réactions indésirables post-commercialisation étant déclarées spontanément parmi une population de taille inconnue, il est impossible d'en déterminer la fréquence.

Sang et lymphes : Anémie hémolytique auto-immune, leucopénie.

Appareil cardiovasculaire : Tachycardie, arythmie.

Yeux : Vision trouble, diplopie.

Appareil digestif : Perforation du gros intestin, ulcère œsophagien, pancréatite.

Infections et infestations : Colite pseudomembraneuse, colite à *Clostridium difficile*, infection à *Clostridium*.

Explorations : Hausse de la bilirubinémie, bilan hépatique anormal.

Appareil locomoteur : Myalgie.

Système nerveux : Migraine, hypertension intracrânienne bénigne.

Peau et tissu sous-cutané : Réaction de photosensibilité.

Système vasculaire : Angéite nécrosante.

Effets indésirables des tétracyclines

Les réactions indésirables suivantes sont survenues chez des patients qui ont reçu des tétracyclines à des doses antimicrobiennes, plus élevées :

Sang : anémie hémolytique, thrombopénie, neutropénie et éosinophilie.

Oreille et labyrinthe : acouphène.

Appareil digestif : anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, glossite, dysphagie, entérocolite et lésions inflammatoires (avec candidose vaginale) dans la région anogénitale; rares cas d'œsophagite et d'ulcères œsophagiens chez des patients prenant des tétracyclines sous forme de capsules (la plupart des patients prenaient le médicament juste avant le coucher).

Foie : hépatotoxicité (insuffisance hépatique, hépatite auto-immune, cholestase), hépatite (élévation de l'alanine-aminotransférase ou de l'aspartate-aminotransférase).

Système immunitaire : urticaire, œdème de Quincke, anaphylaxie, purpura anaphylactoïde, maladie sérique, péricardite et exacerbation d'un lupus érythémateux aigu disséminé.

Appareil locomoteur : arthralgie et myalgie.

Système nerveux : bouffées congestives, céphalées, bombement de la fontanelle chez les nourrissons, hypertension intracrânienne bénigne chez les adultes.

Autres : coloration anormale de la glande thyroïde.

Toxicité rénale : hausse de l'azote uréique sanguin, apparemment fonction de la dose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Peau : éruptions maculopapuleuses et érythémateuses, réaction de photosensibilité, photo-onycholyse, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, dermatite exfoliative.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicaments

Aucune étude visant à évaluer les interactions d'doxycycline, capsules à libération modifiée avec d'autres médicaments n'a été menée. Les recommandations qui suivent relatives aux interactions possibles entre la doxycycline et d'autres médicaments se fondent sur des études à doses plus élevées, généralement utilisées dans les préparations antibiotiques de doxycycline.

L'absorption des tétracyclines, y compris la doxycycline, peut être réduite par les inhibiteurs de la pompe à protons, les ions bivalents ou trivalents comme l'aluminium, le calcium ou le magnésium (compris notamment dans des antiacides, des produits laitiers et des jus de fruits fortifiés au calcium), ainsi que les préparations comprenant du fer, des chélates de bismuth, ou le sucralfate. C'est pourquoi ces produits ne doivent être pris que dans un intervalle de deux à trois heures suivant l'ingestion d'APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE.

Le quinapril pourrait réduire l'absorption de la doxycycline à cause de la forte teneur des comprimés de quinapril en magnésium. Par conséquent, le quinapril doit être pris entre deux et trois heures après l'ingestion d'APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE.

Les médicaments qui augmentent le pH gastrique peuvent réduire l'absorption de la doxycycline. La rifampicine, les barbituriques, la carbamazépine, la diphénylhydantoïne, la primidone, la phénytoïne ainsi que la consommation excessive régulière d'alcool peuvent accélérer la dégradation de la doxycycline dans le foie par induction enzymatique et, de ce fait, réduire sa demi-vie. Il peut en résulter des concentrations subthérapeutiques de doxycycline. L'emploi concomitant de cyclosporine réduirait la demi-vie de la doxycycline. Par conséquent, il devrait y avoir un écart de 2 heures entre les deux traitements.

Des cas d'hypertension intracrânienne bénigne ont été rapportés lorsque des tétracyclines ont été prises en même temps que des rétinoïdes oraux. La coadministration de ces médicaments est donc à éviter.

Les médicaments bactériostatiques, tels que la doxycycline, peuvent entraver l'action bactéricide des

antibiotiques du groupe des bêta-lactamases, dont la pénicilline. Par conséquent, la prise concomitante de bêta-lactamases et de doxycycline est à éviter.

La doxycycline réduit l'activité de la prothrombine plasmatique. Si la doxycycline est administrée en association avec des anticoagulants, les paramètres de coagulation doivent être surveillés et, si nécessaire, les patients sous traitement anticoagulant peuvent nécessiter un ajustement à la baisse de leur dose d'anticoagulant.

Les tétracyclines peuvent réduire l'efficacité des contraceptifs oraux minidosés. Il est donc conseillé d'utiliser une deuxième méthode anticonceptionnelle durant le traitement par la doxycycline pour éviter l'échec du contraceptif oral.

On a rapporté des cas de néphrotoxicité mortelle en lien avec l'association tétracycline- méthoxyfluorane.

La doxycycline renforce l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées (antidiabétiques oraux). En cas de coadministration de ces médicaments, il faut surveiller la glycémie et réduire la posologie des sulfonylurées au besoin.

Interactions médicament-aliments

L'ingestion de nourriture a retardé l'absorption et réduit la vitesse et le degré d'absorption d'doxycycline, capsules à libération modifiée (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Absorption). Cette réduction de la biodisponibilité peut être cliniquement importante, et il est donc recommandé de prendre APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE au moins une heure avant ou deux heures après un repas (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Posologie recommandée et ajustement posologique).

L'absorption de la doxycycline peut être inhibée par des ions bivalents ou trivalents, tels que l'aluminium, le zinc, le calcium (présent entre autres dans les produits laitiers et les jus de fruits contenant du calcium); ces aliments doivent donc être pris deux à trois heures après l'ingestion de doxycycline.

Interactions médicament-herbes médicinales

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions avec les épreuves de laboratoire

La doxycycline peut interférer avec le test de fluorescence et ainsi entraîner une fausse élévation du taux urinaire des catécholamines.

Interactions avec le mode de vie

Tous les sujets qui prennent de la doxycycline, y compris APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE, doivent être avertis de réduire le plus possible ou d'éviter l'exposition au soleil et aux rayons ultraviolets artificiels (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Peau) et d'utiliser un écran solaire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie d'APO-DOXYCYCLINE capsules à libération modifiée diffère de celle de la doxycycline utilisée pour traiter les infections. Le fait de dépasser la dose recommandée peut accroître l'incidence d'effets indésirables, dont l'émergence de microorganismes résistants.

L'efficacité et l'innocuité d'doxycycline, capsules à libération modifiée pour un traitement de plus de 16 semaines de la rosacée n'ont pas été établies.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée d'APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE est une capsule par jour, le matin à jeun, de préférence au moins une heure avant ou deux heures après le déjeuner.

Administration

Il est recommandé de prendre les capsules d'APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE avec un grand verre d'eau pour réduire le risque d'irritation et d'ulcération de l'œsophage (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** – Appareil digestif).

Populations particulières

Pédiatrie (< 18 ans) :

APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE n'ayant pas été évalué chez l'enfant, le produit est contre-indiqué chez les sujets de moins de 8 ans. L'utilisation de la doxycycline est contre-indiquée chez les enfants de moins de 8 ans en raison du risque de décoloration dentaire et de diminution de la croissance osseuse. Voir la section Mises en garde spéciales et précautions particulières.

Insuffisance gastrique :

APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE n'est pas recommandé chez les patients qui ont subi une gastrectomie, un pontage gastrique ou une dérivation/exclusion duodénale ou qui sont jugés par ailleurs achlorhydriques (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique).

Dose oubliée

Si le patient a oublié de prendre une capsule d'APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE, il doit attendre le moment de la prochaine dose, le matin suivant.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté au cours des essais cliniques sur doxycycline, capsules à libération modifiée. Advenant un surdosage, la conduite serait d'arrêter le traitement et de traiter les symptômes. La dialyse ne modifie pas la pharmacocinétique de la doxycycline; elle ne serait donc d'aucune utilité pour traiter un surdosage.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La physiopathologie des lésions inflammatoires de la rosacée est en partie la manifestation d'un processus à médiation neutrophilique. La doxycycline inhibe l'activité des neutrophiles et plusieurs réactions pro-inflammatoires, y compris celles qui font intervenir la phospholipase A₂, l'oxyde nitrique endogène et l'interleukine-6. On ignore la signification clinique de cette observation.

Pharmacocinétique

Les capsules d'doxycycline ne sont pas bioéquivalentes aux autres produits à base de doxycycline. La pharmacocinétique de la doxycycline suivant l'administration d'doxycycline, capsules à libération modifiée a été évaluée dans le cadre de deux études portant sur 61 adultes. Les paramètres pharmacocinétiques d'doxycycline, capsules à libération modifiée après l'administration de doses orales

uniques et à l'état d'équilibre (sept jours consécutifs) chez des sujets en santé à jeun sont présentés au tableau 2.

Tableau 2 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques d’doxycycline, capsules à libération modifiée

	N	C _{max} * (ng/mL)	T _{max} ** (h)	ASC _{0-∞} * (ng-h/mL)	T _{1/2} * (h)
Dose unique d’une capsule 40 mg à libération modifiée	30	510 ± 220,7	3,00 (1,0-4,1)	9227 ± 3212,8	21,2 ± 7,6
État d’équilibre*** (doses répétées de capsules 40 mg à libération modifiée)	31	600 ± 194,2	2,00 (1,0-4,0)	7543 ± 2443,9	23,2 ± 6,2

*moyenne ± ET, **médiane (extrêmes), ***jour 7

La concentration plasmatique de doxycycline après l’administration de doxycycline, capsules à libération modifiée était nettement inférieure au taux nécessaire pour inhiber les microorganismes fréquemment responsables d’infections bactériennes.

Absorption :

La doxycycline est presque complètement absorbée après administration orale. Au cours d’une étude sur l’effet des aliments, où des sujets volontaires en santé ont reçu une dose unique de doxycycline, capsules à libération modifiée, l’ingestion concomitante d’un repas de 1000 calories riche en lipides et en protéines (contenant des produits laitiers) a réduit la biodisponibilité (ASC) de la doxycycline à partir des capsules doxycycline, capsules à libération modifiée d’environ 20% et réduit le pic plasmatique de 43 %.

Distribution :

doxycycline capsules à libération modifiée n’a fait l’objet d’aucune nouvelle étude, puisque la doxycycline est un médicament bien établi. La doxycycline est lipophile et diffuse bien dans les tissus. Le volume de distribution rapporté varie de 52,6 à 134 L. Les données issues de la littérature indiquent que la doxycycline est liée à 80-90 % aux protéines plasmatiques.

Métabolisme :

Aucune nouvelle étude n’a été réalisée sur le métabolisme d’doxycycline capsules à libération modifiée, la doxycycline étant un médicament bien établi. Les principaux métabolites de la doxycycline n’ont pas été identifiés. Toutefois, les inducteurs enzymatiques comme les barbituriques, la carbamazépine et la phénytoïne réduisent la demi-vie de la doxycycline (la liste complète des inducteurs enzymatiques se trouve sous la rubrique INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicaments).

Élimination :

La doxycycline est éliminée dans l’urine et les fèces sous forme quasi inchangée. Entre 29 et 55 % de la dose administrée se retrouve dans l’urine au bout de 72 heures.

Populations et maladies particulières

Enfants (< 18 ans) :

Aucune étude pharmacocinétique n’a été effectuée chez les sujets de 18 ans et moins.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

La pharmacocinétique de la doxycycline n'a pas été évaluée chez la population gériatrique.

Sexe :

On a étudié la pharmacocinétique d'oxycycline, capsules à libération modifiée en fonction du sexe dans une étude portant sur 16 hommes et 14 femmes, nourris et à jeun. La C_{max} et l'ASC étaient plus élevées chez les sujets de sexe féminin, mais une analyse par sous-groupes effectuée dans le cadre des études cliniques de phase III n'a mis en évidence aucune différence entre les sexes.

Insuffisance rénale :

Selon les études, la demi-vie de la doxycycline n'est pas significativement différente entre les sujets ayant une fonction rénale normale et les insuffisants rénaux graves. L'hémodialyse n'influence pas la demi-vie sérique de la doxycycline.

Insuffisance hépatique :

La pharmacocinétique de la doxycycline n'a pas été évaluée chez les insuffisants hépatiques.

Insuffisance gastrique :

Un pH élevé réduirait la biodisponibilité de la doxycycline, selon une étude réalisée auprès de sujets volontaires en santé (N = 24). Cette baisse de biodisponibilité pourrait avoir une portée clinique chez les sujets qui ont subi une gastrectomie, un pontage gastrique ou une dérivation/exclusion duodénale ou qui sont par ailleurs achlorhydriques.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les capsules d'APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE doivent être conservées à température contrôlée (entre 15 °C et 30 °C) dans un contenant résistant à la lumière fermé hermétiquement.

FORME POSOLOGIQUE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE (en capsules dosées à 40 mg) se présente sous forme de capsules de gélatine dure composées d'un corps et d'une coiffe opaques beiges, portant l'inscription « APO D40 » à l'encre noire et contenant huit comprimés jaune pâle, biconvexes et ronds. Chaque capsule contient deux types de comprimés qui libèrent en tout 40 mg de doxycycline (sous forme de monohydrate de doxycycline). Le premier composant à libération immédiate contient 35 mg de doxycycline et le deuxième composant, 5 mg de doxycycline.

Les ingrédients non médicinaux d'APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE sont les suivants: cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, éthylcellulose, gélatine, gomme-laque, hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, propylène glycol, sébacate de di-butyle, stéarate de magnésium, Talc.

APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE est offert en bouteilles de 30 capsules.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

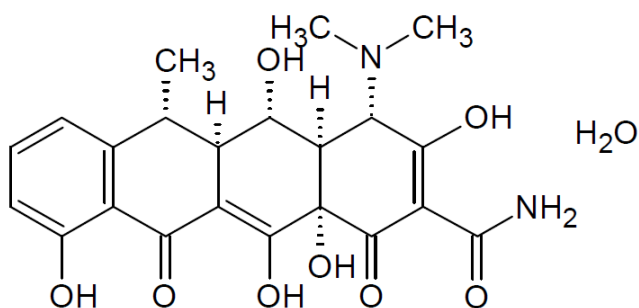
Dénomination commune : monohydrate de doxycycline

Noms chimiques : monohydrate de 4-(diméthylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-[4S-(4 α , 4a α , 5 α , 5a α , 6 α , 12a α)]-2-naphtacèncarboxamide (USP)

Formule moléculaire : C₂₂H₂₄N₂O₈•H₂O

Masse moléculaire : 462,45 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le monohydrate de doxycycline est une poudre cristalline jaune qui se dissout dans les acides dilués et les solutions d'hydroxydes alcalins. Il est légèrement soluble dans l'alcool, très légèrement soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans le chloroforme et l'éther.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative standard, à répartition aléatoire, à dose unique, à double insu et avec permutations, a été menée auprès d'hommes volontaires en bonne santé et à jeun en Inde. Les résultats observés chez les 41 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption de la doxycycline ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 capsule de 40 mg) d'Apo-Doxycycline modified release (doxycycline) en capsules à 40 mg (Apotex Inc.) et d'ApprilonMD (doxycycline) en capsules à 40 mg (Galderma Canada Inc.).

Doxycycline (1 x 40 mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence†	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _t (ng•h/mL)	9692,94 9857,46 (18,41)	10544,27 10742,68 (20,01)	91,93	89,44 à 94,48
ASC _{inf} (ng•h/mL)	10870,82 11112,66 (21,42)	12040,32 12416,65 (26,74)	90,29	86,85 à 93,86
C _{max} (ng/mL)	555,49 568,96 (21,64)	517,25 520,46 (16,18)	107,39	101,79 à 113,31
T _{max} § (h)	1,66 (52,84)	2,79 (46,38)		
T _{1/2} § (h)	23,06 (27,07)	25,93 (83,21)		

* Apo-Doxycycline modified release (doxycycline) en capsules à 40 mg (Apotex Inc.).
† Apprilon^{MD} (doxycycline) en capsules à 40 mg (Galderma Canada Inc.) a été acheté au Canada.
§ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative standard, à répartition aléatoire, à dose unique, à double insu et avec permutations, a été menée auprès d'hommes volontaires nourris (repas riche en gras et très calorique) et en bonne santé en Inde. Les résultats observés chez les 85 volontaires ayant terminé l'étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption de la doxycycline ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 capsule de 40 mg) d'Apo-Doxycycline modified release (doxycycline) en capsules à 40 mg (Apotex Inc.) et d'Apprilon[®] (doxycycline) en capsules à 40 mg (Galderma Canada Inc.).

Doxycycline (1 x 40 mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence†	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _t (ng•h/mL)	9314,15 9444,18 (16,27)	8241,03 8329,97 (14,94)	113,02	111,00 à 115,08
ASC _{inf} (ng•h/mL)	10326,37 10514,73 (18,75)	9138,76 9258,08 (16,53)	113,00	110,60 à 115,44

Doxycycline (1 x 40 mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude*	Substance de référence†	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 % (%)
C _{max} (ng/mL)	477,16 484,18 (18,20)	381,57 387,74 (18,28)	125,05 [§]	120,83 à 129,41
T _{max} [§] (h)	4,85 (15,43)	5,20 (15,38)		
T _{1/2} [§] (h)	21,02 (26,50)	21,03 (20,98)		

* Apo-Doxycycline Modified Release (doxycycline) en capsules à 40 mg (Apotex Inc.).
 † Apprilon® (doxycycline) en capsules à 40 mg (Galderma Canada Inc.) a été acheté au Canada.
 § Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

Paramètres démographiques et structure des essais cliniques

Tableau 3 – Paramètres démographiques et plan des essais cliniques sur la rosacée*

No de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets	Âge moyen (extrêmes)	Sexe
301 (États-Unis, 7 centres)	Étude randomisée à double insu, contrôlée par placebo, avec groupes parallèles	- 40 mg d'doxycycline capsules à libération modifiée ou placebo une fois par jour - Voie orale (capsule) - 16 semaines	(251) 127 doxycycline capsules à libération modifiée 124 placebo	47,2 ans (19-90)	65 hommes 186 femmes
302 (États-Unis, 7 centres)	Étude randomisée à double insu, contrôlée par placebo, avec groupes parallèles; période de traitement suivie d'une période sans traitement d'une durée de 4 semaines pour évaluer la persistance de l'effet.	- 40 mg d'doxycycline capsules à libération modifiée ou placebo une fois par jour - Voie orale (capsule) - 16 semaines sous traitement, 4 semaines sans traitement	(286 sous traitement) 142 doxycycline, capsules à libération modifiée 144 placebo (160 sans traitement) 84 doxycycline, capsules à libération modifiée 76 placebo	47,0 ans (19-82)	97 hommes 189 femmes

*Les sujets inclus dans les études étaient atteints de rosacée (10 à 40 papules et pustules et ≥ 2 nodules)

Résultats

Le **tableau 4** résume le changement moyen du nombre total de lésions inflammatoires entre le point de départ et la semaine 16, principal critère d'évaluation de l'efficacité.

Tableau 4 - Études 301 et 302 : Variation moyenne du nombre total de lésions inflammatoires, du début du traitement à la semaine 16 (analyse en intention de traiter)

	Étude 301		Étude 302	
	doxycycline capsules à libération modifiée (N = 127)	Placebo (N = 124)	doxycycline capsules à libération modifiée (N = 142)	Placebo (N = 144)
Départ				
Moyenne	19,5	20,3	20,5	21,2
(ET)	(8,8)	(10,4)	(11,1)	(12,5)
Semaine 16^a				
Moyenne	7,7	14,4	11,0	16,9
(ET)	(8,0)	(16,4)	(11,3)	(14,7)
Variation par rapport au départ				
Moyenne	-11,8	-5,9	-9,5	-4,3
(ET)	(9,8)	(13,9)	(9,6)	(11,6)
Valeur de p^b	< 0,001		< 0,001	

ET = écart type

Nombre total de lésions inflammatoires = nombre de papules, de pustules et de nodules.

^aDate des dernières observations valides disponibles relatives aux sujets sous traitement.

^bDifférence entre les traitements, d'après le test de Van Elteren stratifié par centre.

Le tableau 5 indique le pourcentage de répondeurs au traitement à la semaine 16.

Tableau 5 – Études 301 et 302 : Taux de réponse^a à la semaine 16^b (analyse en intention de traiter)

Réponse au traitement	Étude 301		Étude 302	
	doxycycline capsules à libération modifiée (N = 127) n (%)	Placebo (N = 124) n (%)	doxycycline capsules à libération modifiée (N = 142) n (%)	Placebo (N = 144) n (%)
Guérison complète ou quasi complète	39 (30,7%)	24 (19,4%)	21 (14,8%)	9 (6,3%)
Valeur de p	0,036		0,012	
Guérison	12 (9,4%)	10 (8,1%)	2 (1,4%)	14 (5,2%)
Valeur de p^c	0,718		0,134	

^aRéponse au traitement = guérison complète ou quasi complète (présence d'une ou deux papules) à la semaine 16.

^bDate des dernières observations valides disponibles relatives aux sujets sous traitement.

^cDifférence entre les traitements, d'après le test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié par centre.

La différence concernant la réduction de l'érythème n'était pas significative entre les patients traités par doxycycline et les patients recevant le placebo.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Doxycycline n'a fait l'objet d'aucune nouvelle étude de pharmacodynamie animale.

MICROBIOLOGIE

La doxycycline est un antibiotique de la classe des tétracyclines. La concentration plasmatique de doxycycline après l'administration de doxycycline, capsules à libération modifiée) est inférieure au taux requis pour traiter les infections bactériennes. Les études microbiologiques in vivo sur la doxycycline à libération immédiate (20 mg deux fois par jour) d'une durée de 6 à 18 mois n'ont pas mis en évidence d'effet décelable sur la flore bactérienne de la cavité buccale, de la peau, des voies digestives et du vagin ni de signes de résistance bactérienne accrue.

TOXICOLOGIE

Les études de toxicologie comprises dans cette section ont porté sur l'hydrate de doxycycline (non le monohydrate de doxycycline).

Toxicité aiguë et toxicité chronique

Tableau 6 – Études de toxicologie aiguë et chronique sur l'hydrate de doxycycline

Espèce et souche	Voie d'administration	Durée d'administration	Doses	Sexe et nombre par groupe	Observations pertinentes
Toxicité aiguë					
Rat CrI:CD(SD)BR (VAF) Plus	Orale (gavage)	Dose unique	500, 750 mg/kg	Test sur la DMT (500 et 750 mg/kg) : 2M, 2F Test sur la dose limite (500 mg/kg) : 5M, 5F	La dose de 750 mg/kg a été associée à un cas de mortalité (un mâle au jour 3); la dose de 500 mg/kg n'a pas entraîné de mortalité ni de signes apparents de toxicité.
Toxicité chronique					
Rat CrI:CD(SD)BR (VAF) Plus	Orale (gavage)	14 jours	0, 50, 100, 200, 400 mg/kg/jour	15M, 15F	Toutes les doses : perte de poils; 200 mg : légère réduction du poids du foie chez les mâles; 400 mg : ptyalisme après l'administration, légère réduction de la consommation alimentaire chez les mâles, légère diminution du poids du foie chez les mâles.
Rat Sprague Dawley	Orale (gavage)	13 semaines	0, 25, 100, 400, 600 mg/kg/jour	10M, 10F	La plupart des anomalies étaient présentes à 400 et 600 mg/kg, mais des modifications sont survenues à toutes les doses, bien que minimes ou bénignes aux doses plus faibles. Les observations évoquaient une gêne abdominale (respiration difficile, dos arrondi, distension abdominale, manque d'entrain), confirmée par l'examen histo-

Espèce et souche	Voie d'administration	Durée d'administration	Doses	Sexe et nombre par groupe	Observations pertinentes
					<p>pathologique de l'estomac. Chez un des mâles et une des femelles n'ayant pas survécu, on a découvert que des érosions gastriques avaient contribué à la mort. On a noté une légère réduction du gain pondéral durant le premier mois de l'étude et, au début de l'étude, une réduction de la consommation alimentaire chez les animaux recevant 400 et 600 mg/kg/jour.</p> <p>Le rapport de pathologie clinique indiquait plusieurs anomalies chez les animaux traités par 400 et 600 mg/kg/jour et une réduction de l'apport protéique aux doses de 25 mg/kg/jour et plus. Les modifications des paramètres érythrocytaires pourraient être corrélées à la suppression apparente de l'hématopoïèse extramédullaire, au niveau de la rate, dont le poids était aussi légèrement réduit chez ces animaux.</p> <p>Observations terminales : diminution du poids du cœur et de la rate et augmentation du poids des reins.</p> <p>Selon l'évaluation histopathologique, les thyroïdes, les surrénales, la rate, l'estomac, le duodénum et le cæcum seraient les organes cibles. Une coloration brune de la thyroïde a été notée aux doses de 25 mg/kg et plus. Les anomalies gastriques étaient présentes à 100 mg/kg et plus; à 25 mg/kg, il y avait des signes d'inflammation accrue des sous-muqueuses.</p>
Singe Cynomolgus	Orale (gavage)	4 semaines	0, 5, 25, 50 mg/kg/jour	3M, 3F	<p>Généralement bien toléré; signes minimes de toxicité à toutes les doses. Ptyalisme et vomissements observés chez quelques animaux recevant 25 mg/kg/jour et plus fréquents chez la plupart des animaux à la dose de 50 mg/kg/jour. Une évaluation histopathologique a révélé des signes de lésions rénales à 25 et 50 mg/kg/jour.</p> <p>La concentration d'urée était augmentée chez les animaux recevant 25 et 50 mg/kg/jour.</p> <p>Observations terminales : réduction du poids des surrénales et augmentation du poids des</p>

Espèce et souche	Voie d'administration	Durée d'administration	Doses	Sexe et nombre par groupe	Observations pertinentes
					reins. L'étude histopathologique a révélé une augmentation de l'incidence et du degré de dégénérescence/régénérescence tubulaire en fonction de la dose et un œdème interstitiel des reins, ainsi que des signes d'augmentation de la production de mucus gastrique.
Singe Cynomolgus	Orale (gavage)	12 mois	0, 5, 15, 30 mg/kg/jour	4M, 4F	Généralement bien toléré; signes minimes de toxicité à toutes les doses. Ptyalisme et vomissements durant ou juste après l'administration observés chez plusieurs animaux des quatre groupes mais à une plus grande fréquence aux doses de 15 et 30 mg/kg/jour. L'examen histopathologique a révélé une augmentation de l'incidence et du degré de dégénérescence/régénérescence tubulaire en fonction de la dose, surtout aux doses de 15 et 30 mg/kg/jour. Des animaux traités par 30 mg/kg/jour affichaient un brunissement de la thyroïde. Un œdème interstitiel des reins a été constaté dans les groupes traités par 15 et 30 mg. À la dose de 30 mg/kg/jour, on a retrouvé un pigment brun au niveau de l'épithélium folliculaire de la thyroïde.

F = femelles; M = mâles; DMT = dose maximale tolérée.

L'administration orale (dans la nourriture) de 50, 250 et 500 mg/kg/jour de doxycycline à des rats pendant un maximum de 18 mois a entraîné une réduction du poids du foie aux doses de 250 et 500 mg/kg/jour et une pigmentation de la thyroïde à toutes les doses. L'examen histopathologique a révélé de multiples zones de nécrose gastrique chez un rat traité par 500 mg/kg.

L'administration orale subchronique de doxycycline à des chiens briquets pendant un maximum de 11 jours à raison de 250 mg/kg/jour environ a été associée à une toxicité marquée. L'autopsie a révélé une toxicité hépatique et gastrique.

L'administration orale (dans la nourriture) de doxycycline à raison de 5, 25 et 50 mg/kg pendant une période allant jusqu'à 12 mois à des singes rhésus a été étudiée. Aucun animal n'est mort et on n'a constaté aucune anomalie liée au traitement concernant les résultats d'hématologie, de chimie sanguine et de l'analyse d'urine. Les animaux du groupe 50 mg/kg présentaient une fluorescence des os et des dents sous la lumière ultraviolette. L'observation macroscopique des glandes thyroïdes a révélé une coloration brunâtre chez un animal recevant 50 mg/kg et une manifestation similaire chez les animaux du groupe 25 mg/kg. L'examen histopathologique des thyroïdes a confirmé la présence d'un pigment brunâtre chez trois animaux traités par 50 mg/kg.

Génotoxicité

L'hyclate de doxycycline n'a démontré aucun pouvoir génotoxique dans un test *in vitro* de mutations

ponctuelles sur des cellules de mammifères (test de mutation directe CHO/HGPRT) et dans un test du micronoyau *in vivo* chez la souris CD-1. Cependant, une étude *in vitro* sur des cellules CHO visant la recherche d'aberrations chromosomiques porte à croire que l'hyclate de doxycycline a un faible pouvoir clastogène.

Des résultats positifs aux tests *in vitro* sur cellules de mammifères ont été rapportés pour des antibiotiques apparentés (tétracyclines, oxytétracycline).

Cancérogénicité

On a évalué le potentiel cancérogène de la doxycycline dans le cadre d'une étude où la substance a été administrée par gavage à des rats Sprague-Dawley à raison de 20, 75 et 200 mg/kg/jour pendant deux ans. Une incidence accrue de tumeurs bénignes de la glande mammaire (fibroadénomes), de l'utérus (polypes) et de la thyroïde (adénomes à cellules C) a été notée chez les femelles.

Parmi les observations non néoplasiques dignes de mention, citons une coloration brunâtre de la thyroïde, observée dans tous les groupes traités, une réduction de l'accroissement pondéral et une hyperplasie de l'endomètre chez des rates recevant 200 mg/kg/jour, une hyperplasie focale de l'épithélium gastrique chez des mâles et des femelles recevant 200 mg/kg/jour, ainsi qu'un exsudat catarrhal et un infiltrat de cellules inflammatoires ou une inflammation du nasopharynx chez des mâles et des femelles traités par 75 et 200 mg/kg/jour.

Des signes d'activité oncogène ont été relevés dans des études sur des composés apparentés, soit l'oxytétracycline (tumeurs surrenaliennes et hypophysaires) et la minocycline (tumeurs thyroïdiennes).

Toxicité sur la reproduction et le développement

Dans une étude de fertilité et de reproduction, cinq groupes de 25 rats mâles et 25 rates ont reçu par gavage 0, 50, 100, 250 ou 500 mg/kg/jour d'hyclate de doxycycline. Un groupe contrôle similaire a reçu de l'eau purifiée. Les mâles ont reçu le médicament pendant 28 jours avant l'accouplement, durant la période d'accouplement et jusqu'à la veille de l'autopsie. Dans le cas des femelles, le produit a été administré au cours des 14 jours précédant l'accouplement, durant la période d'accouplement et jusqu'au jour 7 de la gestation. L'étude a révélé que l'administration orale d'hyclate de doxycycline à des rats Sprague-Dawley a altéré la fertilité et la performance reproductive, comme en attestent l'augmentation du délai d'accouplement, la réduction de la motilité, de la vélocité et du nombre de spermatozoïdes, les anomalies morphologiques des spermatozoïdes et le plus grand nombre de pertes embryonnaires avant et après l'implantation. La doxycycline a provoqué une toxicité reproductive à toutes les doses dans l'étude, même à la plus faible dose évaluée (50 mg/kg/jour) et a donné lieu à une réduction statistiquement significative de la vélocité des spermatozoïdes. Il est à noter que la dose de 50 mg/kg/jour équivaut à environ 3,6 fois la quantité de doxycycline contenue dans la dose quotidienne recommandée d'oxycycline, capsules à libération modifiée pour un sujet de 60 kg quand on compare la valeur approximative de l'aire sous la courbe (ASC).

La doxycycline n'a fait l'objet d'aucune étude sur le développement embryo-fœtal. On sait cependant que la doxycycline traverse la barrière placentaire, et les données issues de la littérature indiquent que les tétracyclines peuvent avoir des effets toxiques sur le fœtus.

Dans le cadre d'une étude visant à évaluer les effets sur le développement prénatal et postnatal, y compris la fonction maternelle, cinq groupes de 25 rates gravides (génération F0) ont été traitées par l'hyclate de doxycycline à raison de 0, 50, 100, 250 ou 500 mg/kg/jour. Les femelles ont reçu le médicament par gavage une fois par jour, du jour 18 de la gestation (et non au jour 7, au moment de l'implantation comme il est recommandé) et durant la période de lactation jusqu'au jour 20 après la parturition. La génération F1 n'a pas été accouplée en vue d'évaluer la performance reproductive. L'administration orale quotidienne d'hyclate de doxycycline a entraîné une toxicité chez les mères à 500 mg/kg/jour, incluant une respiration bruyante, une réduction du gain pondéral, une réduction de la consommation alimentaire et une

prolongation de la gestation. Il y avait également des signes de légère toxicité parmi la génération F1, caractérisée par une réduction du poids corporel au cours de la lactation et après le sevrage, une pâleur généralisée et une augmentation du nombre de portées dont un ou plusieurs petits présentaient des signes cliniques, entre autres perte de poils, piloérection et croissance anormale du pelage. À la dose de 250 mg/kg/jour, on a noté des signes de légère toxicité maternelle (réduction du gain pondéral et de la consommation alimentaire, légère augmentation de la durée de la gestation) et une légère toxicité parmi la génération F1 (augmentation du nombre de portées dont au moins un petit présentait des signes cliniques, y compris perte de poils, piloérection et croissance anormale du pelage). À 100 mg/kg/jour, on a observé une augmentation du nombre de rats présentant une chute de poils dans la génération F1, mais il n'y avait aucun signe de toxicité chez les mères aux doses de 100 et 50 mg/kg/jour ni de toxicité parmi la génération F1 à la dose de 50 mg/kg/jour.

RÉFÉRENCES

1. Del Rosso JQ, Webster G, Jackson M, Rendon M, Rich P, Torok H, MD, Bradshaw M. Two randomized phase III clinical trials evaluating anti-inflammatory dose doxycycline (40-mg doxycycline, USP capsules) administered once daily for treatment of rosacea. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(5):791-802.
2. Pruzanski W, Greenwald RA, Street IP, Laliberte F, Stefanski E, Vadas P. Inhibition of enzymatic activity of phospholipases A2 by minocycline and doxycycline. *Biochem Pharmacol* 1992;44(6):1165-70.
3. Product Monograph - ^{Pr}APPRILOTM (doxycycline) modified-release capsule. GALDERMA CANADA INC., Date of Revision: 31 mai 2018, Control Number: 214275.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE Doxycycline Capsules à libération modifiée, 40 mg (sous forme de monohydrate) Norme Apotex

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE et s'adresse particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet est un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents sur APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE est indiqué dans le traitement des lésions de la peau (papules et pustules) causées par la rosacée chez l'adulte. Le seul usage de ce médicament est celui pour lequel il a été prescrit.

APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE contient un ingrédient antibactérien appelé « doxycycline », et il doit être utilisé exactement selon les directives de votre professionnel de la santé. Une mauvaise utilisation ou une utilisation excessive d'APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE pourrait entraîner la croissance de bactéries qui ne seront pas détruites par la doxycycline. Cela signifie qu'APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE ou d'autres médicaments contenant de la doxycycline pourraient ne pas fonctionner pour vous dans le futur. Ne partagez pas votre médicament.

Effets de ce médicament

APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE a des propriétés anti-inflammatoires qui réduisent les papules et les pustules causées par la rosacée.

Circonstances où le médicament est déconseillé

- Allergie à l'ingrédient médicamenteux contenu dans APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE ou aux tétracyclines, dont la doxycycline et la minocycline.
- Allergie à l'une des composantes d'APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE (voir **Ingrédients non médicinaux importants**).
- Pendant la grossesse ou l'allaitement. Une faible concentration de tétracycline passe dans le lait maternel.
- Chez les nourrissons et les enfants de moins de 8 ans.
- Si vous souffrez de myasthénie (maladie chronique caractérisée par une fatigue musculaire).

- APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE ne doit pas être utilisé pour traiter les infections.

Ingrédient médicamenteux

Le principe actif d'APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE est la doxycycline (sous forme de monohydrate).

Ingrédients non médicinaux importants

Chaque capsule d'APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE de cellulose microcristalline, croscarmellose de sodium, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, éthylcellulose, gélatine, gomme-laque, hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, propylène glycol, sébacate de di-butyle, stéarate de magnésium, Talc.

Forme posologique

APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE est offert sous forme de capsules à libération modifiée dosées à 40 mg de doxycycline (sous forme de monohydrate de doxycycline). Chaque capsule contient deux types de comprimés; le composant à libération immédiate contient 35 mg de doxycycline et le deuxième composant, 5 mg de doxycycline.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de commencer à prendre APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE, avisez votre médecin ou votre pharmacien si :

- Vous êtes allergique à l'un des ingrédients d'APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE.
- Vous êtes enceinte, prévoyez une grossesse ou allaitez.
- Vous avez reçu le diagnostic de myasthénie (fatigue musculaire chronique).
- Vous avez de la difficulté à avaler ou un problème médical comme un rétrécissement ou un blocage de l'œsophage (segment du tube digestif reliant le pharynx et l'estomac).
- Vous avez une maladie du foie ou des reins.
- Vous avez présentement ou avez récemment contracté une mycose (infection à levures ou à champignons) buccale ou vaginale.
- Vous prenez d'autres médicaments sur ordonnance ou des médicaments en vente libre, comme des suppléments de vitamines ou de minéraux.
- Vous avez subi une gastrectomie ou une dérivation gastrique.
- Vous vous exposez au soleil ou aux rayons solaires artificiels (lit de bronzage). APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE peut aggraver les coups de soleil. Évitez l'exposition au soleil ou aux rayons ultraviolets artificiels. Utilisez un bon écran solaire (FPS de 15 ou plus), portez des vêtements protecteurs, couvrez-vous la tête et portez des lunettes de soleil.

Consultez sur-le-champ votre médecin ou votre pharmacien et cessez de prendre APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE si :

RELEASE si :

- Si vous faites une réaction d'hypersensibilité (allergique), qui peut se manifester par une difficulté à respirer, une accélération du rythme cardiaque, des étourdissements, des démangeaisons, des rougeurs et des ampoules.
- Au premier signe d'hypersensibilité de la peau à la lumière, à la lumière du soleil ou à la lumière ultra-violette ou de rougeur de la peau.
- Si vous présentez une diarrhée au cours de la prise d'APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments suivants peuvent interagir avec APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE:

- Antihypertenseur du nom de quinipril.
- Anticoagulants oraux; votre médecin devra peut-être changer votre dose d'anticoagulant.
- Rétinoïdes oraux (isotrétinoïne, acitrétine).
- Antibiotiques (pénicilline, rifampicine).
- Anticonvulsivants (barbituriques, carbamazépine, diphénylhydantoïne).
- Alcool; une consommation excessive chronique peut accélérer la dégradation d'APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE et réduire l'efficacité.
- Inhibiteurs de la pompe à protons, médicaments qui réduisent l'acidité gastrique (oméprazole, pantoprazole, rabeprazole).
- Les antiacides et les produits laitiers (contenant de l'aluminium, du zinc, du calcium ou du magnésium) et des préparations de fer, le charbon actif, la cholestyramine, des chélates de bismuth et le subsalicylate peuvent réduire l'absorption de l'ingrédient médicamenteux dans APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE.
- Produits contenant du fer (ne pas prendre en même temps qu'APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE).
- Contraceptifs oraux; APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE peut réduire leur efficacité.
- Certains anesthésiques/inhalants (p. ex. méthoxyflurane).
- Certains médicaments pour le diabète (p. ex. sulfonylurées).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle pour adultes

Une capsule par jour le matin à jeun. Il est recommandé d'avaler la capsule avec un grand verre d'eau pour éviter l'irritation de l'œsophage.

Les antiacides (contenant du calcium, de l'aluminium, du magnésium ou du zinc), les préparations de fer, le charbon actif, la cholestyramine, les chélates de bismuth, le sucralfate et les

aliments ou boissons contenant du calcium, comme les produits laitiers et les jus de fruits fortifiés au calcium, doivent être consommés au moins 2 ou 3 heures après la prise APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE.

Surdosage

Ne dépassez pas le nombre de capsules qui vous a été prescrit. Une quantité excessive de médicament peut accroître la probabilité d'effets secondaires.

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

Dose oubliée

Si vous avez sauté une dose d'APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE, attendez le moment de prendre la prochaine capsule. Ne doublez pas la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MARCHÉ À SUIVRE

Les effets secondaires courants sont la diarrhée, les maux de tête, les nausées et une douleur abdominale. Certaines personnes peuvent contracter une nasopharyngite (infection des fosses nasales ou de la gorge) ou une sinusite (infection des sinus) ou faire de l'hypertension. Habituellement, ces effets indésirables sont bénins et ne nécessitent pas l'arrêt du traitement.

Si vous avez une grave diarrhée (aqueuse ou sanglante), de la fièvre ou une douleur abdominale, il est possible que vous ayez contracté une colite (inflammation de l'intestin) à *Clostridium difficile*. Le cas échéant, arrêtez de prendre le médicament et appelez immédiatement votre professionnel de la santé.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet secondaire	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement pour les effets graves	Dans tous les cas	
Fréquents	Diarrhée	✓	
Peu fréquents	Coup de soleil inhabituel ou sévère		✓

Réaction allergique (éruption cutanée, tuméfaction, difficulté à avaler ou sensation de boule dans la gorge)			✓
Coloration de la peau, des cicatrices, des dents ou des gencives		✓	
Graves maux de tête, migraine ou étourdissements			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Vous trouverez la liste de tous les événements indésirables qui ont été rapportés dans la monographie du produit fournie aux médecins et aux pharmaciens. Si vous éprouvez tout autre symptôme inattendu pendant que vous prenez APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les capsules APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE entre 15 °C et 30 °C dans le contenant original. Protégez l'emballage de la lumière du soleil et de la chaleur directes.

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

Ne prenez pas APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE après la date de péremption (« EXP »)

Déclaration des effets secondaires

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

- 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 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.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-DOXYCYCLINE MODIFIED RELEASE :

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- consultez 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>); ainsi que le site Web du fabricant : <http://www.apotex.com/ca/fr/products>. Vous pouvez aussi l'obtenir en téléphonant au fabricant au 1-800-667-4708.

La présente notice a été rédigée par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Canada Inc. Dernière révision : 13 mars 2024