

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GYNECLINE 200 mg, comprimé enrobé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Hyclate de doxycycline	230,8 mg
Equivalent à Doxycycline	200 mg
Pour un comprimé enrobé.	

Excipients : lactose, cellulose microcristalline, alcool isopropylique, povidone, stéarate de magnésium, talc purifié, glycolate sodique d'amidon, wincoat WT-01053 orange, dichlorométhane.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Elles procèdent à la fois de l'activité antibactérienne et des propriétés pharmacocinétiques de la doxycycline. Elles tiennent compte à la fois de la situation de cet antibiotique dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles et des connaissances actualisées sur la résistance des espèces bactériennes. Elles sont limitées aux infections suivantes :

- brucellose,
- pasteurelloses,
- infections pulmonaires, génito-urinaires et ophtalmiques à Chlamydiae,
- infections pulmonaires, génito-urinaires à mycoplasmes,
- rickettsioses
- *Coxiella burnetii* (fièvre Q),
- infections ORL et broncho-pulmonaires à *Haemophilus influenzae*, en particulier exacerbation aiguë de bronchites chroniques,
- tréponèmes, (dans la syphilis, les tétracyclines ne sont indiquées qu'en cas d'allergie aux bêta-lactamines),
- spirochètes (maladie de Lyme, leptospirose),
- choléra,
- parodontites agressives en complément du traitement mécanique local.

Situations particulières

Traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif de la maladie du charbon.

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

- sujets de poids supérieur à 60 kg
200 mg par jour en une prise

- sujets de poids inférieur à 60 kg
200 mg le premier jour
100 mg les jours suivants en une prise

Cas particuliers:

- *urétrite non compliquée, endocervicite, rectite dues à Chlamydiae trachomatis*

o 200 mg par jour pendant au moins 10 jours

- *Parodontites agressives en complément du traitement local*: adulte: 200 mg par jour en une prise, de préférence le matin au cours du petit déjeuner, pendant 14 jours. La durée de traitement et la posologie peuvent être adaptées chez l'enfant.

Situations particulières

Maladie du charbon: traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif des personnes symptomatiques pouvant recevoir un traitement per os, soit d'emblée soit en relais d'un traitement parentéral: 200 mg par jour.

La durée du traitement est de 8 semaines lorsque l'exposition au charbon est avérée.

Enfants de plus de 8 ans

- 4 mg/kg/jour

Situations particulières

Maladie du charbon: traitement prophylactique post-exposition et traitement curatif des personnes symptomatiques pouvant recevoir un traitement per os, soit d'emblée, soit en relais d'un traitement parentéral: 4 mg/kg/jour en deux prises sans dépasser

La posologie adulte (200 mg/jour).

La durée du traitement est de 8 semaines lorsque l'exposition au charbon est avérée.

Mode d'administration

Administrer au milieu d'un repas avec un verre d'eau (100 ml) et au moins une heure avant le coucher.

4.3. Contre-indications

Ce médicament NE DOIT JAMAIS ETRE UTILISE dans les situations suivantes :

- en cas d'allergie aux antibiotiques de la famille des tétracyclines,
- chez l'enfant de moins de huit ans en raison du risque de coloration permanente des dents et de l'hypoplasie de l'émail dentaire,
- en association avec les rétinoïdes par voie générale (voir rubrique 4.5),
- chez la femme enceinte à partir du 2^{ème} trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.6).
- en cas d'occlusion intestinale, en raison de la présence d'huile de ricin.

Ce médicament NE DOIT GENELEMENT PAS ETRE UTILISE :

Pendant l'allaitement.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- En raison des risques de photosensibilisation, il est conseillé d'éviter toute exposition directe au soleil et aux U.V. pendant le traitement qui doit être interrompu en cas d'apparition de manifestations cutanées à type d'érythème.
- En raison des risques d'atteintes œsophagiennes, il est important de faire respecter les conditions d'administration (voir rubrique 4.2 et 4.8).

- Ce médicament contient de l'huile de ricin et peut provoquer des troubles digestifs (effet laxatif léger, diarrhée).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées

+ Rétinoïdes (voie générale)

Risque d'hypertension intracrânienne.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anticonvulsivants inducteurs enzymatiques

Diminution des concentrations plasmatiques de la doxycycline par augmentation de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la doxycycline.

+ Didanosine

Diminution de l'absorption digestive des cyclines en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un anti-acide dans le comprimé de DDI). Prendre la didanosine à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

+ Fer (sels de), voie orale

Diminution de l'absorption digestive des cyclines (formation de complexes).

Prendre les sels de fer à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

+ Topiques gastro-intestinaux (sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium)

Diminution de l'absorption digestive des cyclines.

Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

+ Anticoagulants oraux

Augmentation de l'effet anticoagulant oral et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par la cycline et après son arrêt.

Associations à prendre en compte

+ Sels de Zinc

Diminution de l'absorption digestive des cyclines.

Prendre les sels de zinc à distance des cyclines (plus de 2 heures si possible).

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées: il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En clinique, l'utilisation des cyclines au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

L'administration de cyclines au cours des deuxième et troisième trimestres expose le fœtus au risque de coloration des dents de lait.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser les cyclines pendant le premier trimestre de la grossesse.

A partir du deuxième trimestre de la grossesse, l'administration de cyclines est contre-indiquée.

Allaitement

En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est déconseillé.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Réactions de photosensibilisation, rash, très rares cas d'érythrodermie.

Affections du rein et des voies urinaires

Une hyperazotémie extra-rénale en relation avec un effet anti-anabolique et pouvant être majorée par l'association avec les diurétiques a été signalée avec les tétracyclines. Cette hyperazotémie n'a pas été observée à ce jour avec la doxycycline.

Affections du système immunitaire

Réactions allergiques (urticaire, rash, prurit, œdème de Quincke, réaction anaphylactique, purpura rhumatoïde, péricardite, exacerbation d'un lupus érythémateux préexistant).

Affections du système nerveux

Une hypertension intracrânienne bénigne chez des adultes a été rapportée pendant un traitement par tétracyclines. Par conséquent, le traitement devrait être interrompu si une élévation de la tension intracrânienne est suspectée ou observée pendant un traitement par doxycycline.

Affections gastro-intestinales

Dyschromie dentaire ou hypoplasie de l'émail en cas d'administration chez l'enfant au-dessous de 8 ans. Troubles digestifs (nausée, épigastralgie, diarrhée, anorexie, glossite, entérocolite, candidose anale ou génitale). Survenue possible de dysphagie, d'œsophagite, d'ulcérations œsophagiennes, favorisées par la prise en position couchée et/ou avec une faible quantité d'eau.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Des cas de troubles hématologiques ont été décrits lors de traitement par des tétracyclines (anémie hémolytique, thrombocytopenie, neutropénie, éosinophilie).

4.9. Surdosage

Aucun accident de surdosage n'a été signalé. Ceux qui ont été rapportés pour d'autres tétracyclines, à la suite d'insuffisance rénale (toxicité hépatique, hyperazotémie, hyperphosphatémie, acidose), ne sont pas susceptibles de se produire avec la doxycycline, en raison de non-modification des taux sanguins en fonction de la valeur fonctionnelle du rein.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE, code ATC:J01AA02

La doxycycline est un antibiotique de la famille des tétracyclines. Elle inhibe la synthèse protéique des bactéries.

La doxycycline augmente l'excrétion sébacée, possède une action anti-inflammatoire et anti-lipasique.

SPECTRE D' ACTIVITE ANTI-BACTERIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

S ≤ 4 mg/l et R > 8 mg/l

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
ESPÈCES SENSIBLES	
Aérobies à Gram positif	
<i>Bacillus</i> spp.	
<i>Bacillus anthracis</i> **	
Entérocoques	40 - 80 %
<i>Staphylococcus méti-S</i>	
<i>Staphylococcus méti-R</i> *	70 - 80 %
<i>Streptococcus A</i>	20 %
<i>Streptococcus B</i>	80 - 90 %
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20 - 40 %
Aérobies à Gram négatif	
<i>Branhamella catarrhalis</i>	
<i>Brucella</i>	
<i>Escherichia coli</i>	20 - 40 %
<i>Haemophilus influenzae</i>	10 %
<i>Klebsiella</i>	10 - 30 %
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
<i>Pasteurella</i>	
<i>Vibrio cholerae</i>	
Anaérobies	
<i>Propionibacterium acnes</i>	
Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (> 10%) (valeurs extrêmes)
Autres	
<i>Borrelia burgdorferi</i>	
<i>Chlamydia</i>	
<i>Coxiella burnetii</i>	
<i>Leptospira</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<i>Rickettsia</i>	
<i>Treponema pallidum</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
ESPÈCES RÉSISTANTES	
Aérobies à Gram négatif	
<i>Acinetobacter</i>	
<i>Proteus mirabilis</i>	
<i>Proteus vulgaris</i>	
<i>Pseudomonas</i>	
<i>Serratia</i>	

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

** *Bacillus anthracis* : une étude conduite sur un modèle d'infection expérimentale du charbon, effectuée par inhalation de spores de *Bacillus anthracis* chez le singe Rhesus, montre que l'antibiothérapie commencée précocement après exposition, évite la survenue de la maladie si le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le nombre de spores persistantes dans l'organisme tombe au-dessous de la dose infectante.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

- Absorption rapide (taux efficaces dès la première heure), pic sérique obtenu entre 2 et 4 heures)
- Absorption pratiquement complète dans la partie haute du tube digestif,
- Absorption non modifiée par une administration au cours des repas et peu en présence de lait.

Distribution

Chez l'adulte pour une prise orale de 200 mg, on observe:

- un pic sérique supérieur à 3 microgrammes/ml
- une concentration résiduelle supérieure à 1 microgramme/ml après 24 heures
- une demi-vie sérique de 16 à 22 heures
- la liaison protéique varie de 82 à 93 pour cent (liaison labile).

Bonne diffusion intra et extra-cellulaire.

A posologie habituelle, concentrations efficaces dans:

- ovaires, trompes, utérus, placenta, testicules, prostate;
- vessie, reins;
- tissu pulmonaire;
- peau, muscle, ganglions lymphatiques;
- sécrétions sinusales, sinus maxillaire, polypes des fosses nasales;
- amygdales;
- foie, bile hépatique et bile vésiculaire, vésicule biliaire, estomac, appendice, intestin, épiploon;
- salive et fluide gingival.

Diffusion faible dans le liquide céphalo-rachidien

Excrétion

L'antibiotique se concentre dans la bile.

Environ 40 pour cent de la dose administrée sont éliminés en 3 jours sous forme active par les urines et environ 32 pour cent dans les fécès.

Les concentrations urinaires sont sensiblement 10 fois plus élevées que les taux plasmatiques au même instant.

En cas d'insuffisance rénale, l'élimination urinaire diminue, l'élimination fécale augmente, la demi-vie reste inchangée.

L'hémodialyse ne modifie pas la demi-vie.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose, cellulose microcristalline, alcool isopropylique, povidone, stéarate de magnésium, talc purifié, glycolate sodique d'amidon, wincoat WT-01053 orange, dichlorométhane.

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver en dessous de 30°C à l'abri de la lumière.

Tenir hors de la portée des enfants.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

IMEX PHARMA

Rose Belle Building, Unit 3

Rose Belle Business Park

Mauritius

8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :

29/11/2018

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I