

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Kopenhagen, Danemark	Doxynord 10 mg/ml sirop
NAT/H/4799/01/R9 : roundup LA 30/11/2009	Page 1 sur 10

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DOXYNORD 10 mg/ml sirop

(hyclate de doxycycline)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est l'hyclate de doxycycline.

Le sirop à 10 mg/ml contient de l'hyclate de doxycycline, équivalant à 10 mg de doxycycline par ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Sirop: suspension jaune, homogène après agitation, au goût et à l'odeur fruités

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

La doxycycline est utilisée dans le traitement des infections dues à des pathogènes sensibles. Il faut prendre en considération la prévalence élevée de résistance chez certains pathogènes : voir section 5.1.

- **Infections des voies respiratoires**
 - pneumonie atypique due à *Mycoplasma pneumoniae*
- **Infections de l'appareil génito-urinaire**
 - urétrite/cervicite non compliquée due à *Chlamydia trachomatis*
 - épидидymo-orchite due à *Chlamydia trachomatis*
 - syphilis en cas d'allergie à la pénicilline
 - lymphogranuloma venereum
 - affection pelvienne aiguë
- **Typhus exanthématique**
- **Infections gastro-intestinales**
 - traitement adjuvant du choléra
- **Arthrite de Lyme au stade I (y-compris la forme cutanée ou erythema migrans)**
- **La leptospirose**
- **Les acnés vulgaires papulo-pustuleuses**
- **Traitement et prophylaxie du paludisme**

4.2. Posologie et mode d'administration

Adultes

- Infections des voies respiratoires: 200 mg le premier jour (en une seule prise ou en 2 x 100 mg à 12 h d'intervalle), la dose subséquente d'entretien est de 100 mg par jour pendant 5 à 10 jours.
- Urétrite/cervicite due à *Chlamydia trachomatis* : 2 x 100 mg par jour pendant 7 jours.
- Epididymo-orchite due à *Chlamydia trachomatis* : 2 x 100 mg par jour pendant 10 jours.
- Syphilis primaire et secondaire: 2 x 100 mg par jour pendant 14 jours.

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Kopenhagen, Danemark	Doxynord 10 mg/ml sirop
NAT/H/4799/01/R9 : roundup LA 30/11/2009	Page 2 sur 10

- Lymphogranuloma venereum : 2 x 100 mg par jour pendant 21 jours.
- Affection pelvienne aiguë : 2 x 100 mg par jour pendant 10 jours. Toujours en association avec un antibiotique actif sur le *N. gonorrhoeae*, les anaérobies, les bactéries Gram-négatif facultatifs et les streptocoques.
- Typhus exanthématique : dose unique de 100 mg ou de 200 mg.
- Traitement adjuvant du choléra : 300 mg en dose unique.
- Arthrite de Lyme au stade I (y-compris la forme cutanée ou erythema migrans) : 100-200 mg par jour pendant 10-20 jours.
- Leptospirose : 2 x 100 mg par jour pendant 7 jours.
- Acnés vulgaires papulo-pustuleuses : 50 mg par jour jusqu'à 12 semaines.
- Traitement de paludisme à *P. falciparum*, provenant des régions où existent des souches chloroquinorésistantes : 200 mg par jour (en une seule prise ou en 2 x 100 mg à 12 h d'intervalle) pendant 7 jours ou moins. Il faut toujours associer un schizonticide à effet rapide.
- Prophylaxie du paludisme : uniquement pour des régions où existent des souches de *P. falciparum* résistantes à la chloroquinine en cas d'intolérance ou de contre-indication à la méfloquine ou à la combinaison atovaquone/proguanil ainsi que pour les voyages de courte durée (< 4 mois). La posologie s'élève à 100 mg par jour. La prophylaxie commence 1 à 2 jours avant le départ, elle continue pendant le séjour (moins de 4 mois) jusqu'à 4 semaines après avoir quitté la zone impaludée.

Enfants de plus de 8 ans

I

Poids ≤ 50 kg

Traitement du paludisme : 4 mg/kg (soit en une seule prise, soit en deux prises à 12 h d'intervalle) le premier jour, suivi par 2 mg/kg (en une seule prise ou en deux prises fractionnées) pendant 6 jours au moins. Il faut toujours associer un schizonticide à effet rapide.

Prophylaxie du paludisme : 2 mg/kg en une seule prise quotidienne. La prophylaxie commence 1 à 2 jours avant le départ, elle continue pendant le séjour (moins de 4 mois) jusqu'à 4 semaines après avoir quitté la zone impaludée.

Poids > 50 kg

Traitement et prophylaxie du paludisme : voir posologie adultes.

Mode d'administration

En cas d'irritation gastrique, du lait ou de la nourriture peuvent être utilisés sans compromettre l'absorption du médicament. Les études ont montré que l'absorption de la doxycycline n'est pas significativement modifiée par l'ingestion simultanée d'aliments. Le lait et les produits laitiers semblent moins affecter l'absorption de la doxycycline orale que l'absorption de la tétracycline.

Les travaux à ce jour indiquent que l'administration de doxycycline aux doses habituellement recommandées n'entraîne aucune accumulation excessive de cet antibiotique chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

4.3. Contre-indications

Sauf avis contraire du médecin, la DOXYNORD 10 mg/ml sirop ne sera pas administrée aux enfants de moins de 8 ans, ni aux femmes enceintes ou allaitantes. La doxycycline est contre-indiquée chez les sujets qui ont manifesté une hypersensibilité à une des tétracyclines et/ou à l'un des autres constituants du médicament (excipients). La doxycycline est contre-indiquée chez les sujets présentant une lésion oesophagienne préexistante.

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Kopenhagen, Danemark	Doxynord 10 mg/ml sirop
NAT/H/4799/01/R9 : roundup LA 30/11/2009	Page 3 sur 10

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des effets indésirables au niveau de l'œsophage (œsophagite et ulcérations), parfois graves, ont été rapportés avec la doxycycline. Les patients doivent prendre le médicament avec un volume suffisant de liquide et doivent attendre 30 minutes avant de se coucher (voir rubrique "4.2 Posologie et mode d'administration"). Si des symptômes tels que dysphagie et douleur rétrosternale surviennent, il faut envisager l'arrêt de la prise du médicament et rechercher l'origine des symptômes. La prudence s'impose chez les patients ayant des antécédents de reflux œsophagien.

Des cas de colite pseudomembraneuse ont été observés avec presque tous les antibactériens, y compris la doxycycline: si certains cas étaient de nature légère, d'autres ont été jusqu'à menacer le pronostic vital. Les symptômes peuvent inclure: diarrhée aqueuse profuse (quelquefois sanglante), douleurs et crampes abdominales sévères, nausées, déshydratation, fièvre. Sans traitement, ces symptômes peuvent provoquer une péritonite, un choc et un mégacôlon toxique. Une colite associée à l'antibiothérapie peut survenir pendant ou dans les 2 à 3 semaines qui suivent le traitement sous doxycycline.

Ce diagnostic doit donc être envisagé chez les patients qui développent une diarrhée suite à l'administration d'antibactériens. Le diagnostic de colite associée à l'antibiothérapie est généralement basé sur les symptômes cliniques. Il peut être confirmé par l'observation endoscopique d'une colite pseudomembraneuse ou par la mise en évidence de *Clostridium difficile* et de toxines dans les selles.

Dans ce cas, il convient d'interrompre le traitement sous doxycycline et d'instaurer une thérapie appropriée.

L'administration d'antibiotiques peut occasionnellement favoriser la multiplication de micro-organismes non sensibles, y compris de champignons, tels que *Candida*. Les symptômes peuvent inclure de fréquents épisodes de vaginite, un écoulement vaginal ou des démangeaisons. Si une surinfection à pathogènes opportunistes se produit, le traitement sera arrêté et remplacé par une thérapeutique adéquate.

L'effet anti-anabolique des tétracyclines risque d'entraîner une élévation de l'azote uréique du sang.

L'expérience clinique à ce jour indique que ce phénomène n'est pas à craindre avec la doxycycline chez les insuffisants rénaux.

De rares cas de dysfonction hépatique ont été signalés; ils étaient dus à l'administration orale et parentérale de tétracyclines, y compris de doxycycline.

Dans le traitement au long cours, les fonctions organiques seront régulièrement vérifiées par des épreuves de biologie clinique, notamment des tests des fonctions hématopoïétique, rénale et hépatique.

Certains sujets traités par les tétracyclines, y compris la doxycycline, ont présenté une photosensibilité se manifestant par une exagération des réactions épidermiques au rayonnement solaire. Le risque de phototoxicité est potentiellement plus élevé chez l'individu sous traitement prolongé (prophylaxie de la malaria, traitement d'acné), surtout si l'intensité de la lumière est plus élevée comme dans les pays tropicaux. Les patients susceptibles d'être exposés à la lumière solaire ou ultraviolette directe doivent être avertis de l'apparition possible d'une telle réaction avec les tétracyclines. Dès les premiers signes d'érythème, le traitement sera arrêté.

L'interaction avec certains anticoagulants coumariniques peut avoir des implications graves pour le patient.

Bien que la doxycycline ne se dégrade pas en dérivés épianhydro toxiques comme cela a été signalé pour d'autres tétracyclines, l'utilisation de capsules, comprimés ou de sirop périmé est à proscrire.

DOXYNORD 10 mg/ml sirop contient du sorbitol, qui peut avoir un léger effet laxatif. Ce médicament ne doit pas être administré aux patients présentant de rares troubles héréditaires d'intolérance au fructose. DOXYNORD 10 mg/ml sirop contient également du parahydroxybenzoate de butyle et du parahydroxybenzoate de propyle qui peuvent provoquer une réaction allergique (parfois de type retardée).

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Kopenhagen, Danemark	Doxynord 10 mg/ml sirop
NAT/H/4799/01/R9 : roundup LA 30/11/2009	Page 4 sur 10

DOXYNORD 10 mg/ml sirop contient aussi du métabisulfite de sodium, un dérivé sulfite, qui peut rarement provoquer des réactions d'hypersensibilité graves et des bronchospasmes chez les patients sensibles aux sulfites.

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

Un allongement du temps de prothrombine a été signalé chez certains patients prenant de la warfarine et de la doxycycline. Une diminution de l'activité de la prothrombine plasmatique a été observée sous l'effet des tétracyclines; dès lors, il est parfois nécessaire, chez les patients traités par les anticoagulants coumariniques, de réduire la dose de ces derniers.

Les bactériostatiques étant susceptibles d'entraver l'action bactéricide des bêta-lactames, il est recommandé d'éviter l'administration concomitante de doxycycline et de bêta-lactames.

Les antiacides contenant de l'aluminium, du calcium ou du magnésium ou d'autres médicaments contenant ces cations, de même que les sels de bismuth diminuent l'absorption de la doxycycline et sont, de ce fait, contre-indiqués chez les patients traités concomitamment par ce médicament.

De même, en cas de traitement concomitant avec des préparations à base de fer, les prises de celles-ci et de DOXYNORD 10 mg/ml sirop doivent être séparées par des intervalles aussi longs que possible.

La prise concomitante de rifampicine, phénytoïne, de barbituriques, de carbamazépine ou d'alcool diminue la demi-vie d'élimination de la doxycycline dont l'efficacité thérapeutique sera conservée pour autant qu'elle soit administrée deux fois par jour.

L'efficacité d'un traitement contraceptif par des oestroprogestatifs peut être diminuée par l'administration concomitante d'antibiotiques.

Une augmentation de la néphrotoxicité a été constatée chez certains malades recevant des tétracyclines et soumis à une anesthésie au méthoxyflurane.

L'isotrétinoïne ne peut être administrée en même temps qu'une tétracycline.

La prise concomitante de méthotrexate peut augmenter le risque de toxicité de méthotrexate.

Interactions avec les tests de laboratoire:

L'interférence avec le test de fluorescence peut entraîner de fausses élévations des taux de catécholamines urinaires.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Au sujet de l'utilisation de la doxycycline chez la femme enceinte, les données disponibles sont insuffisantes pour pouvoir apprécier son éventuelle nocivité.

La concentration sanguine observée chez le fœtus est de l'ordre de 30% de la concentration sanguine observée chez la mère.

Les tétracyclines pénètrent dans les os et les dents au cours de la croissance, ce qui peut provoquer un ralentissement réversible de la croissance osseuse, une coloration irréversible des dents et éventuellement un risque accru de caries.

Lactation

Les tétracyclines se retrouvent dans le lait maternel après l'administration d'un de ces dérivés.

La concentration dans le lait maternel équivaut à environ 30 à 40% de la concentration plasmatique chez la mère. La doxycycline est contre-indiqué durant l'allaitement.

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Kopenhagen, Danemark	Doxynord 10 mg/ml sirop
NAT/H/4799/01/R9 : roundup LA 30/11/2009	Page 5 sur 10

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

L'effet de la doxycycline sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines lourdes n'a pas été étudié. Il n'existe pas d'éléments suggérant une altération possible de ces aptitudes par la doxycycline.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients recevant des tétracyclines, notamment de la doxycycline. Ils sont repris par classe de système d'organe et par fréquence. Les fréquences sont définies comme telles : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organe MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie et éosinophilie
Affections du système immunitaire	Rare	réactions d'hypersensibilité, dont choc anaphylactique, anaphylaxie, réactions anaphylactoïdes, purpura anaphylactoïde, oedème angioneurotique, poussée aiguë de lupus érythémateux disséminé, dyspnée, maladie du sérum, oedème périphérique et urticaire
Affections endocriniennes	Rare	modification de la teinte des glandes thyroïdes observable au microscope (brun noirâtre).
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Rare	anorexie
	Très rare	hypoglycémie
Affections du système nerveux	Peu fréquent	maux de tête
	Rare	bombement des fontanelles chez le nouveau-né et hypertension intracrânienne bénigne chez l'adulte
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Rare	tintements d'oreilles
Affections cardiaques	Rare	péricardite, tachycardie
Affections vasculaires	Rare	bouffées congestives, hypotension
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	nausées
	Fréquent	vomissements
	Peu fréquent	diarrhée, glossite
	Rare	douleurs abdominales, dysphagie, dyspepsie,

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Kopenhagen, Danemark	Doxynord 10 mg/ml sirop
NAT/H/4799/01/R9 : roundup LA 30/11/2009	Page 6 sur 10

		entérocolite, colite pseudomembraneuse, diarrhée à <i>C. difficile</i> et lésions inflammatoires (avec surinfection par <u>Candida</u>) dans la région ano-génitale.
Affections hépatobiliaires	Rare	dysfonction hépatique, hépatite.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	réactions cutanées de photosensibilité
	Peu fréquent	éruptions cutanées dont éruptions maculo-papuleuses et érythémateuses
	Rare	érythème polymorphe, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson et nécrose toxique de l'épiderme
	Très rare	photo-onycholyse
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Rare	arthralgie et myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	prolifération de <i>Candida</i> , notamment vaginite, écoulement vaginal et démangeaisons vaginales
Investigations	Rare	augmentation de l'azote uréique du sang

Comme les autres tétracyclines, la doxycycline forme un complexe calcique stable dans tout tissu osseux en voie de formation. On a observé un ralentissement de la croissance du péroné chez les prématurés recevant de la tétracycline à raison de 25 mg/kg toutes les 6 heures. Cette réaction s'est montrée réversible dès l'arrêt de la médication.

L'administration de médicaments du groupe des tétracyclines durant la période de formation des dents (à partir du deuxième trimestre de la grossesse, période néonatale, enfance jusqu'à 8 ans) pourrait provoquer une modification irréversible de la teinte des dents (jaunâtre, grisâtre, brunâtre). Cet effet indésirable est plus fréquent en cas d'administration à long terme, bien qu'il ait été observé à la suite de traitements répétés à court terme. Une hypoplasie de l'émail a également été signalée.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, on arrêtera la prise du médicament et l'on instaurera un traitement symptomatique avec mise en place d'une thérapeutique de soutien. La dialyse n'influe pas sur la demi-vie sérique du médicament et est dès lors sans utilité dans le traitement des surdosages.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

L'hyclate de doxycycline est un antibiotique synthétisé à partir de l'oxytétracycline. Le nom chimique de cette poudre cristalline jaune clair est l'alpha-6-désoxy-5-oxytétracycline. La doxycycline possède un haut degré de liposolubilité et une faible affinité pour la liaison calcique. Elle est extrêmement stable dans le sérum humain normal. La doxycycline n'est pas dégradée en forme épianhydro.

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Kopenhagen, Danemark	Doxynord 10 mg/ml sirop
NAT/H/4799/01/R9 : roundup LA 30/11/2009	Page 7 sur 10

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens systémiques

Code ATC : J01AA02

La doxycycline est avant tout un bactériostatique; on pense qu'elle exerce son activité antimicrobienne par inhibition de la synthèse protéinique. La doxycycline est active contre un large éventail de micro-organismes Gram positif et Gram négatif.

Microbiologie

Concentrations critiques :

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)

Espèce		Sensible	Résistant
Enterobactéries	Doxycycline	≤ 4 mg/l	≥ 16 mg/l
<i>Staphylococcus</i> spp.	Doxycycline	≤ 4 mg/l	≥ 16 mg/l
<i>Enterococcus</i> spp.	Doxycycline	≤ 4 mg/l	≥ 16 mg/l
<i>Haemophilus</i> spp.	Tetracycline*	≤ 2 mg/l	≥ 8 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Tetracycline*	≤ 0,25 mg/l	≥ 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Tetracycline*	≤ 2 mg/l	≥ 8 mg/l
Streptocoques non-pneumococciques	Tetracycline*	≤ 2 mg/l	≥ 8 mg/l
<i>Vibrio cholerae</i>	Tetracycline*	≤ 4 mg/l	≥ 16 mg/l

*Ces valeurs sont également valables pour la doxycycline

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)

Espèce		Sensible	Résistant
<i>Staphylococcus</i> spp.	Doxycycline	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	Doxycycline	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Doxycycline	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Haemophilus influenzae</i>	Doxycycline	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Moraxella catarrhalis</i>	Doxycycline	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Tetracycline*	≤ 0,5 mg/l	>1 mg/l
<i>Neisseria meningitidis</i>	Tetracycline*	≤ 1 mg/l	> 2 mg/l

*Ces valeurs sont également valables pour la doxycycline

Spectre antibactérien

La prévalence de la résistance 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, en particulier pour le traitement des infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé, principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de sensibilité d'une souche bactérienne à la doxycycline.

La résistance croisée est la règle pour les antibiotiques du groupe des tétracyclines.

Espèces habituellement sensibles*

Aérobies à Gram négatif

Borrelia burgdorferi

Vibrio cholerae

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Kopenhagen, Danemark	Doxynord 10 mg/ml sirop
NAT/H/4799/01/R9 : roundup LA 30/11/2009	Page 8 sur 10

Anaérobies <i>Propionibacterium acnes</i>
Autres <i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Leptospira spp.</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Rickettsia spp.</i> <i>Treponema pallidum</i>

*Considérés comme sensibles selon la littérature et les recommandations thérapeutiques

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

a. Absorption

Après administration orale, la doxycycline est résorbée de façon quasi complète. Il ressort des études à ce jour que la résorption de la doxycycline, contrairement à certaines autres tétracyclines, n'est pas significativement influencée par l'ingestion d'aliments. Le lait et les produits laitiers semblent moins affecter l'absorption de la doxycycline orale que l'absorption de la tétracycline. En présence de métaux, les tétracyclines forment des chélates biologiquement inactifs. Dès lors, on évitera de les administrer simultanément avec des anti-acides ou des préparations contenant du fer.

Après administration de la posologie habituelle, de 200 mg une fois par jour suivis de 100 mg par jour, les concentrations sériques de doxycycline oscillent entre 1,5 et 3 mcg/ml. Des pics sériques moyens de 2,6 à 3,0 mcg/ml sont observés 2 heures après l'administration. Vingt-quatre heures après, les concentrations moyennes atteignent environ 1,5 mcg/ml.

Le tableau ci-dessous indique les taux sériques moyens (mcg/ml) après administration de respectivement :

- (1) 100 mg de doxycycline toutes les 12 heures le premier jour et ensuite 50 mg toutes les 12 heures les jours suivants
- (2) 100 mg de doxycycline toutes les 12 heures le premier jour et ensuite 100 mg toutes les 24 heures les jours suivants
- (3) 100 mg de doxycycline toutes les 12 heures

Dosage	Concentration sérique (mcg/ml) après								
	1 h	2 h	8 h	12 h*	24 h*	48 h*	72 h*	96 h*	144 h*
(1)	1,346	1,440	1,061	0,876	1,250	1,124	N.D.	1,294	1,279
(2)	1,374	1,302	1,027	0,887	1,515	1,042	N.D.	0,711	0,714
(3)	1,413	1,107	0,936	1,005	1,831	N.D.	2,651	N.D.	2,519

* juste avant la dose
N.D. : non disponible

b. Distribution

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Kopenhagen, Danemark	Doxynord 10 mg/ml sirop
NAT/H/4799/01/R9 : roundup LA 30/11/2009	Page 9 sur 10

La liaison protéinique de la doxycycline à pH 7,4 varie de $89,1 \pm 3,3 \%$ ($n = 47$, méthode par dialyse) à $91,1 \pm 4,6 \%$ ($n = 16$, méthode par ultracentrifugation).

La demi-vie d'élimination de la doxycycline après administrations répétées est de 18 à 22 heures.

Le volume de distribution exprimé en pour cent du poids corporel est de 158, soit 1,58 l/kg poids corporel.

Comme les autres tétracyclines, la doxycycline ne diffuse guère à travers la barrière hémato-encéphalique.

Après absorption, la doxycycline diffuse rapidement dans les tissus.

c. Métabolisme

Habituellement, la doxycycline n'est pas métabolisée de façon significative. Toutefois, dans quelques cas où un inducteur enzymatique hépatique a été administré simultanément, un raccourcissement de la demi-vie sérique a été constaté.

d. Excrétion

La doxycycline est excrétée partiellement (environ 40 % de la dose résorbée) par les reins sous forme inchangée. La partie non excrétée par les reins est présumée être excrétée par diffusion directe depuis la muqueuse intestinale dans le lumen où la doxycycline est inactivée par formation d'un complexe avec les matières fécales. Bien que seulement un faible pourcentage de la dose administrée soit éliminée par la bile, les concentrations biliaires de doxycycline sont habituellement 5 à 10 fois supérieures aux concentrations sériques. Des études ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre la demi-vie de la doxycycline chez l'homme normal et celle chez l'insuffisant rénal grave. Le taux d'élimination rénale de la doxycycline est d'environ 40 pour cent en 72 heures quand la fonction rénale est normale (clairance de la créatinine d'environ 75 ml/min). Chez le patient souffrant d'insuffisance rénale grave, ce taux d'élimination peut tomber à 1-5 pour cent en 72 heures (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min); dans ce cas l'excrétion intestinale devient prépondérante et assure ainsi l'élimination de la doxycycline.

L'hémodialyse ne modifie pas la demi-vie sérique de la doxycycline.

5.3. Données de sécurité précliniques

Aucune étude à long terme n'a été menée sur des animaux pour évaluer le pouvoir carcinogène de la doxycycline. Toutefois, des signes d'activité oncogène ont été observés chez les rats lors d'études utilisant des antibiotiques similaires, à savoir l'oxytétracycline (tumeurs des surrénales et de l'hypophyse) et la minocycline (tumeurs de la thyroïde).

De même, bien que des études de mutagénicité n'aient pas été menées avec la doxycycline, des résultats positifs ont été enregistrés lors d'essais *in vitro* sur des cellules mammaires utilisant des antibiotiques similaires (tétracycline, oxytétracycline).

L'administration orale de doxycycline à raison de 250 mg/kg/jour n'a pas eu d'effets apparents sur la fertilité de rats femelles. Aucune étude n'a été menée sur les effets possibles de la doxycycline sur la fertilité des rats mâles.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hexahydrate de chlorure de calcium, solution de sorbitol (cristallisante), simaldrate, polyvidone K30, glycérol, parahydroxybenzoate de butyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharinate de sodium, métabisulfite de sodium, arôme framboise (dérog. n° 42/116) et pomme, hydroxyde de sodium, émulsion de siméthicone, eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

Module 1.3.1.1 – BE – FR	RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT
NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Kopenhagen, Danemark	Doxynord 10 mg/ml sirop
NAT/H/4799/01/R9 : roundup LA 30/11/2009	Page 10 sur 10

6.3. Durée de conservation

48 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Conservé à température ambiante (15° - 25° C), DOXYNORD 10 mg/ml sirop garde son activité jusqu'à la date indiquée sur le conditionnement.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons de 60 ml, avec mesurette de 5 ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

NordMedica A/S, Bredgade 41, DK-1260 Kopenhagen, Denemarken.

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE056962

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

24/05/1968

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Novembre 2009

Date d'approbation : 30/11/2009.