ANSM - Mis à jour le : 25/03/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TOLEXINE 50 mg, microgranules en comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Doxycycline monohydratée..... 52,05 mg
Quantité correspondant à doxycycline anhydre..... 50,00 mg

Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Elles procèdent à la fois de l'activité antibactérienne et des propriétés pharmacocinétiques de la doxycycline.
Indications tenant 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 :

- Brucelloses,
- Pasteurelloses,
- Infections pulmonaires, génito-urinaires et ophtalmiques à *Chlamydiae,*
- Infections pulmonaires et génito-urinaires à mycoplasmes,
- Rickettsioses,
- *Coxiella burnetii* (fièvre Q),
- Gonococcie,

- Infections ORL et broncho-pulmonaires à *Haemophilus influenzae*, en particulier exacerbations aiguës des 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,

- Acné inflammatoire moyenne et sévère et composante inflammatoire des acnés mixtes,

- Rosacée dans ses manifestations cutanées ou oculaires.

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

Population pédiatrique

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 2 prises sans dépasser la posologie adulte (200 mg/jour).

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

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 :

- Gonococcies aiguës :

- Adultes de sexe masculin :
  - 300 mg le 1er jour (en 2 prises) suivis de 200 mg par jour pendant 2 à 4 jours,
  - ou un traitement minute de 500 mg ou de 2 doses de 300 mg administrées à 1 heure d'intervalle.
- Adultes de sexe féminin :
  - 200 mg par jour

- Syphilis primaire et secondaire :

300 mg par jour en 3 prises pendant au moins 10 jours.

- Urétrite non compliquée, endocervicite, rectite dues à *Chlamydiae trachomatis* :

200 mg par jour pendant au moins 10 jours.

- Acné :

100 mg par jour pendant au moins 3 mois. Dans certains cas, un traitement à demi-dose peut être utilisé

- Rosacée dans ses manifestations cutanées ou oculaires :

100 mg par jour pendant 3 mois. Aucune donnée clinique n'est disponible au-delà de 3 mois de traitement.

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 en 2 prises.

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. Le comprimé peut être également délayé dans un verre d'eau (100 ml) avant absorption et au moins 1 heure avant le coucher. Dans ce cas, bien agiter la suspension obtenue afin d'avaler la totalité du médicament.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Allergie aux antibiotiques de la famille des tétracyclines.
- Association avec les rétinoïdes par voie générale (voir rubrique 4.5).

- L’emploi de ce médicament doit être évité chez l’enfant de moins de 8 ans (en raison du risque de coloration permanente des dents et de d’hypoplasie de l’émail dentaire).

- Grossesse et allaitement : ce médicament est contre-indiqué à partir du 2ème trimestre de la grossesse. L’allaitement est déconseillé en cas de prise de ce médicament.

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 rubriques 4.2 et 4.8).

Ce médicament doit être administré avec prudence chez les patients atteints de troubles hépatiques ou ceux recevant des médicaments pouvant altérer la fonction hépatique. Des troubles de la fonction hépatique ont été rarement rapportés suite à l’administration de tétracyclines par voie orale ou parentérale, incluant la doxycycline. De plus, de très rares cas d’hépatites auto-immunes ont été rapportés.

Certains patients atteints d’infections à spirochète peuvent faire l’expérience d’une réaction de Jarisch-Herxheimer peu de temps après l’instauration d’un traitement par doxycycline. Il convient de rassurer les patients en les informant qu’il s’agit d’une conséquence habituellement spontanément résolutive d’un traitement par antibiotique des infections à spirochète.

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. Fertilité, 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, photo-onycholyse, cas d’hyperpigmentation.

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).

Fréquence «indéterminée»: Réaction de Jarisch-Herxheimer (voir la rubrique 4.4).

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). Rares cas de pancréatite.

Survenue possible de dysphagie, d'œsophagites, 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, thrombocytopénie, neutropénie, éosinophilie).

Affections hépatobiliaires

De rares cas d'atteintes hépatiques ont été rapportés : hépatite, ictère et insuffisance hépatique. De très rares cas d'hépatites auto-immunes ont été rapportés.

Investigations

Test hépatique augmenté (transitoire).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

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

Classe pharmacothérapeutique : 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)**
ESPECES SENSIBLES	
Aérobies à Gram positif	
Bacillus spp.	
*Bacillus anthracis***	
Entérocoques	40-80 %
Staphylococcus méti-S	
*Staphylococcus méti-R**	70-80 %
Streptococcus A	20 %
Streptococcus B	80-90 %
Streptococcus pneumoniae	20-40 %
Aérobies à Gram négatif	
Branhamella catarrhalis	
Brucella	
Escherichia coli	20-40 %

Haemophilus influenzae	10 %
Klebsiella	10-30 %
Neisseria gonorrhoeae	
Pasteurella	
Vibrio cholerae	
Anaérobies	
Propionibacterium acnes	
Autres	
Borrelia burgdorferi	
Chlamydia	
Coxiella burnetii	
Leptospira	
Mycoplasma pneumoniae	
Rickettsia	
Treponema pallidum	
Ureaplasma urealyticum	
ESPECES RESISTANTES	
Aérobies à Gram négatif	
Acinetobacter	
Proteus mirabilis	
Proteus vulgaris	
Pseudomonas	
Serratia	

*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 Rhésus, 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 ou 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

Elimination

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 fèces.
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

Povidone K90, copolymère de méthacrylates alcalin (EUDRAGIT E100), talc, amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, laque jaune de quinoléine (E104).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas + 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14 ou 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

LABORATOIRES BAILLEUL S.A.
10-12, AVENUE PASTEUR
L-2310 LUXEMBOURG
LUXEMBOURG

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 339 652 4 2: 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 34009 339 653 0 3: 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.