

Dénomination: VIBRATAB®

Titulaire d'enregistrement: Pfizer s.a., Rue Léon Theodor 102, 1090 Bruxelles.

Composition: Doxycyclini monohydratum (= doxycyclinum 100 mg) — Acid. silicic. colloid. — Cellulosum microcristall. — Magnes. stearas — Pro compresso uno.

Forme, voie d'administration et conditionnements: Boîtes de 10 et 100 comprimés sécables de Vibratab comprimés 100 mg.

Propriétés: Le Vibratab (*monohydrate 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.

Microbiologie.

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. Les micro-organismes sensibles à la doxycycline sont

<i>CMI 0,1 - 1 mcg/ml</i>	<i>CMI 1 - 10 mcg/ml</i>
Staphylococcus aureus*	E. coli*
Streptococcus pneumoniae*	Klebsiella spp.
Streptococcus pyogenes*	Yersinia spp.
Streptococcus faecalis*	Bacteroides spp.
Haemophilus influenzae	Clostridium spp.
Neisseria gonorrhoeae	Rickettsiae
Neisseria meningitidis	Chlamydia psittaci
Listeria monocytogenes	Chlamydia trachomatis
Brucella spp.	
Mycoplasma spp.	
Moraxella catarrhalis	
Vibrio cholerae (C.M.I. inconnue)**	

Le pourcentage de résistance d'espèces normalement sensibles peut être sujet à de fortes variations locales. La résistance croisée est la règle pour les antibiotiques du groupe des tétracyclines.

*) Certaines souches de ces germes sont résistantes d'emblée ou peuvent devenir rapidement résistantes en cours de traitement.

**) La prévalence des souches résistantes aux tétracyclines augmente.

*Pharmacocinétique.**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 guère influencée par l'ingestion d'aliments ou de lait. En présence de métaux, les tétracyclines forment des chélates biologiquement inactifs. Dès lors, on évitera de les administrer simultanément avec des antiacides 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.

b.) Distribution.

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 de 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 éliminé 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.

Indications: La doxycycline s'est montrée cliniquement efficace dans le traitement d'une grande variété d'infections provoquées par des souches sensibles de bactéries responsables: — des infections des voies respiratoires; — des infections de l'appareil génito-urinaire; — des infections de la peau et des tissus mous et des infections de l'oeil; certaines souches de staphylocoques responsables de ces infections peuvent être résistantes à la doxycycline; — de certaines infections gastro-intestinales; — de l'arthrite de Lyme au stade I; — prophylaxie du paludisme (comme alternative à la méfloquine en cas d'intolérance ou de contre-indication).

La doxycycline est indiquée dans le traitement du paludisme à *Plasmodium falciparum* provenant des régions où existent des souches chloroquinorésistantes. Compte tenu de la gravité potentielle de cette infection, il faut toujours associer à la doxycycline un schizonticide à effet rapide, tel que la quinine; la posologie conseillée pour la quinine varie d'une région à l'autre.

La doxycycline est indiquée dans le traitement de la leptospirose.

La doxycycline est indiquée dans le traitement adjuvant et la prophylaxie sélective du choléra, pour autant que l'épidémie soit due à des souches reconnues sensibles.

La doxycycline peut constituer le traitement par voie générale des acnés vulgaires papulo-pustuleuses.

Remarques.

A l'occasion du traitement d'une blennorragie, la présence d'une syphilis concomitante peut être suspectée. Dans ce cas, il convient de rechercher la présence de *T. pallidum* et d'effectuer des examens sérologiques pendant au moins quatre mois.

La syphilis peut être traitée à la doxycycline qui ne constitue toutefois pas un traitement de premier choix.

Pour le traitement d'infections pharyngées à streptocoques bêta-hémolytiques, la doxycycline constitue une variante de traitement éventuelle si un traitement par la pénicilline ou l'érythromycine n'est pas indiqué. Comme certaines souches sont résistantes à la doxycycline, une étude de sensibilité est requise. La durée du traitement d'infections pharyngées à streptocoques bêta-hémolytiques sera d'au moins 10 jours.

Posologie et mode d'emploi: Il faut tenir compte que la posologie habituelle et la fréquence des prises de doxycycline diffèrent de celles des autres tétracyclines. Tout dépassement de la dose recommandée risque d'aggraver la fréquence des effets secondaires. Le traitement sera poursuivi au moins 24 à 48 heures après disparition des symptômes et de la température. Dans les infections streptococciques, le traitement sera maintenu pendant 10 jours de manière à empêcher l'apparition d'un rhumatisme articulaire aigu ou d'une glomérulonéphrite.

La dose habituelle de Vibratab (monohydrate de doxycycline) chez l'adulte est de 200 mg le premier jour du traitement (administrés en une seule prise ou en 2 x 100 mg à 12 heures d'intervalle); la dose subséquente d'entretien est de 100 mg par jour. Dans les infections plus graves (en particulier les infections chroniques de l'appareil urinaire), la dose de 200 mg par jour sera poursuivie durant tout le traitement.

Le schéma posologique recommandé chez l'*enfant*, à partir de 8 ans et pesant 50 kg ou moins, est de 4 mg/kg de poids (soit en une seule prise journalière, soit en deux prises fractionnées) le premier jour de traitement, puis de 2 mg/kg de poids (en une seule prise ou en deux prises fractionnées) les jours suivants. Dans les infections plus graves, on peut administrer jusqu'à 4 mg/kg par jour. Chez les enfants de plus de 50 kg, on adoptera la posologie

habituelle de l'adulte. (Se reporter au paragraphe des "Précautions particulières" relatif à l'emploi chez l'enfant).

Urétrite antérieure gonococcique aiguë chez l'homme.*

Dose unique de 300 mg ou 100 mg deux fois par jour pendant 2 à 4 jours. En variante à la prise unique, on peut administrer 300 mg immédiatement puis une seconde dose de 300 mg également après une heure. Le médicament sera absorbé avec un peu de nourriture, du lait ou une boisson gazeuse. Dans les urétrites compliquées d'épididymo-orchite, la durée minimum de traitement est de 10 jours à raison de 2 x 100 mg par jour.

Infections gonococciques aiguës chez la femme:* 2 x 100 mg par jour jusqu'à guérison.

Syphilis primaire et secondaire:* 300 mg par jour en prises fractionnées pendant 10 jours au moins.

Urétrite à Chlamydia: 2 x 100 mg par jour pendant 7 jours au moins et pendant 10 jours au moins dans les formes compliquées d'épididymo-orchite.

Le typhus exanthématique a été traité avec succès par une dose orale unique de 100 à 200 mg selon la gravité.

Traitement adjuvant et prophylaxie sélective du choléra chez l'adulte: 1 x 300 mg en une seule prise

Traitement du paludisme à falciparum provenant des régions où existent des souches chloroquinorésistantes: 200 mg par jour pendant 7 jours au minimum. Compte tenu de la gravité potentielle de cette infection, il faut toujours associer à la doxycycline un schizonticide à effet rapide, tel que la quinine; la posologie conseillée pour la quinine varie d'une région à l'autre.

Prophylaxie du paludisme: 100 mg par jour chez l'adulte; chez l'enfant de plus de 8 ans, la dose est de 2 mg/kg en une seule prise quotidienne, jusqu'à atteindre la dose recommandée chez l'adulte. La prophylaxie peut être instaurée un ou deux jours avant le départ pour des régions impaludées. L'administration se poursuivra quotidiennement tout au long du voyage ainsi que pendant quatre semaines après avoir quitté la zone impaludée. (N.B.: comme alternative à la méfloquine en cas d'intolérance ou de contre-indication et uniquement pour des voyages courts dans des régions où existent des souches résistantes à la chloroquine).

Traitement de la leptospirose: 2 x 100 mg par jour par voie orale pendant 7 jours.

Acnés vulgaires papulo-pustuleuses: en tant que traitement par voie générale dont la durée peut aller jusqu'à 12 semaines, 50 mg par jour (soit ½ comprimé de Vibratap comprimé 100 mg).

Pour les traitements marqués*, voir aussi le paragraphe "Remarques" à la rubrique "Indications".

Mode d'administration.

Les comprimés Vibratap (monohydrate de doxycycline) peuvent être administrés tels quels avec une quantité adéquate de liquide, tout en évitant la position couchée immédiatement après la prise, ou après mise en suspension dans environ 50 ml d'eau. Les études ont montré que l'absorption de la doxycycline n'est guère modifiée par l'ingestion simultanée d'aliments ou de lait. 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.

Contre-indications: Sauf avis contraire du médecin, le Vibratap ne sera pas administré aux enfants de moins de 8 ans, ni à des femmes enceintes ou allaitantes. Le Vibratap (doxycycline) est contre-indiqué chez les sujets qui ont manifesté une hypersensibilité à une des tétracyclines.

Effets indésirables:

Réactions gastro-intestinales.

L'absorption de la doxycycline étant quasi complète, les effets secondaires gastro-intestinaux sont rares. Les réactions indésirables suivantes sont cependant possibles: anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, glossite, dysphagie, entéocolite, colite pseudomembraneuse et lésions inflammatoires (avec surinfection par Candida) dans la région ano-génitale.

Des ulcérations oesophagiennes dues à une prise incorrecte de la doxycycline ont été signalées (voir aussi "Mode d'administration et Précautions particulières").

Réactions cutanées.

Eruptions maculo-papuleuses et érythémateuses. On a signalé, mais rarement, de la dermatite exfoliative. Le problème de la photosensibilité est traité à la rubrique "Précautions particulières" ci-dessous.

Réactions d'hypersensibilité.

Urticaire, oedème angioneurotique, anaphylaxie, purpura anaphylactoïde, maladie du sérum, péricardite et poussée aiguë de lupus érythémateux disséminé. Un bombement de la fontanelle a été signalé chez les

nouveau-nés après la prise d'une dose thérapeutique complète. L'arrêt de la médication entraîne rapidement la disparition de cette manifestation.

Réactions sanguines.

Anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie et éosinophilie ont été signalées avec les tétracyclines.

On signale que l'administration prolongée de tétracyclines peut s'accompagner d'une modification de la teinte des glandes thyroïdes observable au microscope (brun-noirâtre). L'apparition d'une anomalie des épreuves de la fonction thyroïdienne n'a pas été signalée.

Dans de rares cas, des anomalies de la fonction hépatique ont été signalées.

Précautions particulières: L'administration d'antibiotiques peut occasionnellement favoriser la multiplication de micro-organismes non sensibles et de *Candida*. Il importe donc de maintenir le malade en observation constante. Si une infection à germes non sensibles se produit, le traitement sera arrêté et remplacé par une thérapeutique adéquate. 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. Si lors du traitement de la blennorragie, on soupçonne une syphilis concomitante, il convient de recourir aux techniques de diagnostic adéquates, notamment l'examen sur fond noir. Dans ces cas-là, des épreuves sérologiques mensuelles auront lieu pendant au moins 4 mois. Les infections dues à un streptocoque bêta-hémolytique de type A seront traitées durant au moins 10 jours (voir aussi paragraphe "Remarques" à la rubrique "Indications").

Des rares cas d'oesophagite ou d'ulcères oesophagiens ont été signalés chez des patients ayant pris de façon incorrecte des capsules de dérivés tétracycliques. Dans la plupart des cas, ces patients avaient pris leur médicament juste avant de se mettre au lit. L'expérience acquise à ce jour avec Vibratap (comprimés de monohydrate de doxycycline) ne fait apparaître aucun accident semblable chez l'homme.

Sauf avis contraire du médecin, la doxycycline ne peut être administrée à des enfants de moins de huit ans, ni à des femmes enceintes ou allaitantes. L'administration de médicaments du groupe des tétracyclines durant la période de formation des dents (à partir du 4^{ème} mois de la grossesse, période néo-natale, enfance jusqu'à 8 ans) pourrait provoquer une modification irréversible de la teinte des dents (jaunâtre, grisâtre, brunâtre). Cet effet secondaire est plus fréquent en cas d'administration au long cours, bien qu'il ait été observé à la suite de traitements répétés à court terme. Une hypoplasie de l'émail a également été signalée. 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.

Certains sujets traités par les tétracyclines ont présenté une photosensibilité se manifestant par une exagération des réactions épidermiques au rayonnement solaire. 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'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. Bien que la doxycycline ne se dégrade pas en dérivés épianhydro toxiques comme cela a été signalé pour d'autres tétracyclines, l'utilisation de comprimés périmés est à proscrire.

Grossesse et lactation: (Voir aussi rubrique "Précautions particulières", ci-dessus).

La doxycycline n'a pas été étudiée chez la femme enceinte, à qui elle ne doit donc être administrée que si, du jugement du médecin, elle se révèle indispensable pour sauvegarder la santé de la patiente. Au sujet de l'utilisation de la doxycycline chez la femme enceinte, les données disponibles sont insuffisantes pour pouvoir apprécier son éventuelle nocivité.

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

Interactions: 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 anti-acides contenant des sels d'aluminium, de calcium, de magnésium ou 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 des comprimés de Vibratab doivent être séparées par des intervalles aussi longs que possible.

La prise concomitante de phénylhydantoïne, 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.

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.

Conservation: Conservés à température ambiante (15° - 25° C), les comprimés de Vibratab gardent leur activité jusqu'à la date indiquée sur le conditionnement.

Délivrance: Sur prescription médicale.

Dernière mise à jour de la notice: 01.12.1997.

Prix: 10 comp.: 429 F. (B) / 100 comp.: emb. clin. (Bh).

R/