

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

GRANUDOXY 100 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Doxycycline monohydratée

Quantité correspondant à doxycycline anhydre 100,00
mg

Pour un comprimé pelliculé sécable.

Excipients à effet notoire : lactose (60,2 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Indications thérapeutiques procédant à la fois de l'activité antibactérienne et des propriétés pharmacocinétiques de la doxycycline. Celles-ci 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 :

- o brucellose,

- o pasteurelloses,

- o infections pulmonaires, génito-urinaires et ophtalmiques à Chlamydiae,

- o infections pulmonaires, génito-urinaires à mycoplasmes,

- o rickettsioses,

- o Coxiella burnetii (fièvre Q),

- o gonococcie,

- o infections ORL et broncho-pulmonaires à Haemophilus influenzae, en particulier exacerbations aiguës de bronchites chroniques,

- o tréponèmes (dans la syphilis, les tétracyclines ne sont indiquées qu'en cas d'allergie aux bêtalactamines),

- o spirochètes (maladie de Lyme, leptospirose),
 - o choléra,
 - o acné inflammatoire moyenne et sévère et composante inflammatoire des acnés mixtes,
 - o parodontites agressives, en complément du traitement mécanique local.
- Rosacée dans ses manifestations cutanées ou oculaires.
 - Traitement prophylactique du paludisme du voyageur dans les zones d'endémie en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance à la méfloquine.
 - Situations particulières

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

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

- **Infections bactériennes**

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 :

- o Gonococcies aiguës :

- § Adultes de sexe masculin : 300 mg le 1^{er} 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.

- o Syphilis primaire et secondaire : 300 mg par jour en 3 prises pendant au moins 10 jours.

- o Urétrite non compliquée, endocervicite, rectite dues à *Chlamydiae trachomatis* : 200 mg par jour pendant au moins 10 jours.

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

- o Parodontites agressives, en complément du traitement mécanique local : 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.

- **Rosacée** dans ses manifestations cutanées ou oculaires : 100 mg par jour pendant 3 mois. Aucune donnée clinique n'est disponible au-delà de trois 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.

• **Prophylaxie du paludisme**

Le traitement sera débuté la veille du départ, il sera poursuivi pendant toute la durée du risque d'impaludation et pendant les 4 semaines suivant le retour de la zone d'endémie. La posologie est de 100 mg par jour.

Du fait de la courte durée de vie plasmatique de la doxycycline, les concentrations sanguines sont en général insuffisantes pour assurer la prophylaxie antipaludique lors de l'omission d'une prise.

Population pédiatrique

Enfants âgés de 12 ans à moins de 18 ans

La dose usuelle de GRANUDOXY pour le traitement des infections aiguës chez les enfants âgés de 12 ans à moins de 18 ans est de 200 mg le premier jour (en une seule ou plusieurs doses) suivie par une dose d'entretien de 100 mg/jour. Dans le cas d'un traitement d'infections plus sévères, 200 mg par jour doivent être administrés pendant toute la durée du traitement.

Enfants âgés de 8 ans à moins de 12 ans (voir rubrique 4.4)

L'utilisation de doxycycline pour le traitement des infections aiguës chez les enfants âgés de 8 ans à moins de 12 ans doit être dûment justifiée dans les situations où d'autres médicaments ne sont pas disponibles, sont contre-indiqués ou dont l'efficacité est peu probable.

Dans ces situations, les doses pour le traitement des infections aiguës sont :

- Pour les enfants de 45 kg ou moins : Dose initiale : 4,4 mg/kg (en une seule ou deux doses séparées) avec une dose d'entretien de 2,2 mg/kg (en une seule ou deux doses séparées).

Dans le cas d'un traitement d'infections plus sévères, une dose jusqu'à 4,4 mg/kg doit être administrée pendant toute la durée du traitement.

- Pour les enfants de plus de 45 kg : la posologie pour les adultes doit être utilisée.

Enfants âgés de la naissance à moins de 8 ans

La doxycycline ne doit pas être utilisée chez les enfants de moins de 8 ans en raison du risque de décoloration des dents (voir rubriques 4.4 et 4.8).

• 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.

• Prophylaxie du paludisme

Le traitement sera débuté la veille du départ, il sera poursuivi pendant toute la durée du risque d'impaludation et pendant les 4 semaines suivant le retour de la zone d'endémie. La posologie est de :

§ poids 40Kg : 50 mg par jour en 1 prise

§ poids > 40 Kg : 100 mg par jour en 1 prise.

Du fait de la courte durée de vie plasmatique de la doxycycline, les concentrations sanguines sont en général insuffisantes pour assurer la prophylaxie antipaludique lors de l'omission d'une prise.

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

- Hypersensibilité à la doxycycline ou aux tétracyclines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- En association avec les rétinoïdes par voie générale (voir rubrique 4.5).
- Grossesse : GRANUDOXY est contre-indiqué chez les femmes enceintes. Il semble que les risques associés à l'utilisation de tétracyclines pendant la grossesse sont majoritairement dus aux effets sur les dents et le développement du squelette (voir rubrique 4.4 concernant l'utilisation durant le développement dentaire). Allaitement : les tétracyclines passent dans le lait maternel et sont par conséquent contre-indiquées chez les femmes allaitantes (voir rubrique 4.4 concernant l'utilisation durant le développement dentaire).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions cutanées graves

Des réactions cutanées graves, telles que l'érythrodermie et les syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec éosinophilie (DRESS) ont été rapportées chez des patients recevant de la doxycycline (voir rubrique 4.8). En cas de réactions cutanées graves, la doxycycline doit être immédiatement interrompue et un traitement approprié doit être instauré.

Photosensibilisation

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 (voir rubrique 4.8).

Atteintes œsophagiennes

En raison des risques d'atteintes œsophagiennes, il est important de faire respecter les conditions d'administration (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Réaction de Jarisch-Herxheimer

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.

Pénicilline

Les médicaments bactériostatiques comme les tétracyclines pouvant interférer avec l'action bactéricide de la pénicilline et d'autres antibiotiques de la famille des Bêta-lactamines, il est recommandé de ne pas administrer la doxycycline en association avec des antibiotiques de la famille des Bêta-lactamines.

Spécificité de l'indication des parodontites

Dans le cadre des parodontites agressives, le traitement n'est à initier qu'après bilan parodontal complet.

Le traitement antibiotique s'inscrit dans un cadre thérapeutique global incluant une évaluation clinique et bactériologique initiale, un traitement mécanique local puis une maintenance parodontale.

Population pédiatrique

L'utilisation de médicaments de la classe des tétracyclines au cours du développement dentaire (dernière moitié de la grossesse ; au cours de la petite enfance et l'enfance jusqu'à l'âge de 8 ans) peut provoquer une décoloration permanente des dents (jaune-gris-marron). Cet effet indésirable est plus fréquent lors de l'utilisation à long terme de ces médicaments, mais a été observé après des traitements répétés à court terme. L'hypoplasie de l'émail dentaire a également été rapportée. L'utilisation de la doxycycline est possible chez des patients pédiatriques âgés de moins de 8 ans, seulement en cas de maladies graves ou engageant le pronostic vital (par exemple : fièvre pourprée des montagnes rocheuses) lorsque les bénéfices attendus l'emportent sur les risques, et uniquement en l'absence d'alternatives thérapeutiques adéquates.

Bien que le risque de décoloration permanente des dents soit rare chez les enfants âgés de 8 ans à moins de 12 ans, l'utilisation de doxycycline doit être dûment justifiée dans les situations où d'autres médicaments ne sont pas disponibles, sont contre-indiqués ou dont l'efficacité est peu probable.

Excipients

Ce médicament contient du lactose.

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Association contre-indiquée

+ Rétinoïdes (voie générale)

Risque d'hypertension intracrânienne.

+ Vitamine A

En cas d'apport de 10 000 UI/j et plus, 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 par l'inducteur.

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

+ Fer (sels de), voie orale

Diminution de l'absorption digestive des cyclines.

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

+ Calcium

Diminution de l'absorption digestive des cyclines.

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

+ 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).

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

Diminution de l'absorption digestive des cyclines.

Par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques gastro-intestinaux ou antiacides 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.

+ Strontium

Diminution de l'absorption digestive du strontium. Prendre le strontium 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

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation de la doxycycline chez la femme enceinte. 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. Cependant, les études chez l'animal ont montré un retard de développement du squelette (voir rubrique 5.3).

GRANUDOXY est contre-indiqué chez les femmes enceintes. Il semble que les risques associés à l'utilisation de tétracyclines pendant la grossesse sont majoritairement dus aux effets sur les dents et le développement du squelette (voir rubriques 4.3 et 4.4 concernant l'utilisation durant le développement dentaire).

Allaitement

Les tétracyclines passent dans le lait maternel et sont par conséquent contre-indiquées chez les femmes allaitantes (voir rubriques 4.3 et 4.4 concernant l'utilisation durant le développement dentaire).

Fertilité

Une étude chez l'animal a mis en évidence un impact possible (voir rubrique 5.3). L'effet de la doxycycline sur la fertilité humaine est inconnu.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables sont répertoriés selon la classification de systèmes de classe d'organes MedDRA et énumérés ci-dessous comme : très fréquent (? 1/10), fréquent (?1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1 000), 1/100), rare (? 1/10 000), 1/1.000), très rare (1/10 000), indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections ou infestations	Fréquence Indéterminée	Candidoses anales ou génitales
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence Indéterminée	Anémie hémolytique, thrombocytopenie, neutropénie, éosinophilie. ^a
Affections du système immunitaire	Fréquence Indéterminée	Réaction anaphylactique Réaction de Jarisch-Herxheimer, (voir rubrique 4.4)
Affections du système nerveux	Fréquence Indéterminée	Hypertension intracrânienne bénigne ^b
Affections oculaires	Fréquence Indéterminée	Troubles visuels ^c
Affections cardiaques	Fréquence Indéterminée	Péricardite

Affections gastro-intestinales	Fréquence Indéterminée	Pancréatite Nausée, épigastralgie, diarrhée, glossite, entérocolite) Dysphagie, œsophagite, ulcérations œsophagiennes ^d
	Très rare	Érythrodermie (voir rubrique 4.4) Réaction de photosensibilité Photo-onycholyse Urticaire Prurit Rash
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquence Indéterminée	Œdème de Quincke Purpura de Henoch-Schönlein Exacerbation d'un lupus érythémateux préexistant Hyperpigmentation cutanée ^e Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec éosinophilie (DRESS) (voir rubrique 4.4) Erythème pigmenté fixe
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence Indéterminée	Hyperazotémie extra-rénale ^f
Trouble du métabolisme et de la nutrition	Fréquence Indéterminée	Anorexie

^a Des cas de troubles hématologiques ont été décrits lors de traitement par des tétracyclines.

^b Une hypertension intracrânienne bénigne chez des adultes a été rapportée pendant un traitement par tétracyclines. Le traitement devrait être interrompu si une élévation de la tension intracrânienne est suspectée ou observée pendant un traitement par GRANUDOXY.

^c Associés à une hypertension intracrânienne bénigne.

^d Survenue favorisée par la prise en position couchée et/ou avec une faible quantité d'eau (voir rubrique 4.2).

^e Avec un usage chronique de doxycycline.

^f 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.

Population pédiatrique

Affections gastro-intestinales

Décoloration dentaire ou hypoplasie de l'émail. Une décoloration superficielle et réversible des dents définitives a été rapportée avec l'utilisation de doxycycline mais la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles.

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 : www.signalement-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.

Mécanisme d'action

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.

Effets pharmacodynamiques

SPECTRE D'ACTIVITE ANTI-BACTERIENNE

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

$S \leq 4 \text{ mg/l}$ et $R > 8 \text{ mg/l}$

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

Aérobie à Gram positif

Bacillus spp

Bacillus anthracis **

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%
Streptocoques oraux dont :	20 – 30%
<i>Streptococcus sanguis</i>	30 – 40%
<i>Streptococcus mitis</i>	10 – 20%

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>	
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	
<i>Prevotella intermedia</i>	
<i>Fusobacterium sp</i>	
<i>Campylobacter sp</i>	
<i>Peptostreptococcus sp</i>	
<i>Veillonella sp</i>	

Autres

<i>Borrelia burgdorferi</i>	
<i>Chlamydia</i>	
<i>Coxiella burnetti</i>	
<i>Leptospira</i>	
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	
<i>Rickettsia</i>	
<i>Treponema pallidum</i>	
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	
<i>Actinobacillus actinomycetemcomitans</i>	
<i>Capnocytophaga sp</i>	
<i>Eikenella corrodens</i>	

ESPÈCES RÉSISTANTES

Aérobies à Gram positif

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 l'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.

Prophylaxie du paludisme :

La doxycycline inhibe la synthèse protéique et altère la membrane cytoplasmique du plasmodium, exerçant ainsi une activité schizonticide sanguine.

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 modifiée en présence de lait.

Distribution

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

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

Bonne diffusion intra et extra-cellulaire.

Le volume apparent de distribution de la doxycycline est d'environ 0,75 L/kg.

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 ;

La doxycycline est excrétée dans le lait maternel.

Diffusion faible dans le liquide céphalo-rachidien.

Élimination

L'antibiotique se concentre dans la bile.

Environ 40% de la dose administrée sont éliminés en 3 jours sous forme active par les urines et environ 32 % 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

Les réactions adverses observées dans les études animales par administrations répétées incluent une hyperpigmentation de la thyroïde et une dégénération des tubules dans le rein. Ces effets ont été observés à des niveaux d'exposition estimés jusqu'à 4 fois inférieurs à ceux attendus avec GRANUDOXY. La relevance clinique de ces observations reste inconnue.

La doxycycline n'a pas montré d'effet mutagène et pas d'évidence convaincante d'un effet clastogène. Dans une étude de cancérogenèse chez le rat, une augmentation de tumeurs bénignes de la glande mammaire (adénofibrome), de l'utérus (polype) et de la thyroïde (adénome des cellules C) a été notée chez les femelles.

Chez le rat, des doses de 50 mg/kg/jour de doxycycline ont causé une diminution de la vitesse linéaire du sperme mais n'ont pas affecté la fertilité mâle ou femelle ou la morphologie du sperme. A cette dose, l'exposition systémique obtenue chez les rats a été approximativement équivalente, voire inférieure à celle observée chez l'homme prenant la dose recommandée de GRANUDOXY. Une étude de développement pré- et post-natal chez le rat n'a pas révélé d'effet adverse à des doses thérapeutiques. La doxycycline est connue pour franchir le placenta et les données de la littérature indiquent que les tétracyclines ont des effets toxiques pour le développement du fœtus.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Carmellose sodique, povidone (K 30), talc, stéarate de magnésium, lactose monohydraté.

Pelliculage : Sépifilm LP010 (hypromellose, cellulose microcristalline, acide stéarique), dioxyde de titane, laurylsulfate de sodium, glycérol.

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

5 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

15 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

28 comprimées sous plaquettes (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

PIERRE FABRE MEDICAMENT

LES CAUQUILLOUS

81500 LAVAUUR

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

- 34009 344333 0 6 : 5 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 344334 7 4 : 15 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 344335 3 5 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

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

Date de première autorisation : 24 juillet 1997.

Date de dernier renouvellement : 24 juillet 2012.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

A 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