

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pr**  
**PERIOSTAT<sup>MD</sup>**  
(Capsules d'hyclate de doxycycline U.S.P.)  
20 mg

### **INHIBITEUR DE LA COLLAGÉNASE POUR USAGE PARODONTAL**

**PENDOPHARM, Division of Pharmascience inc.**  
6111 av. Royalmount, Bureau 100  
Montréal, Québec  
H4P 2T4

**Date de révision :**  
14 novembre 2018

**Numéro de contrôle de la présentation : 215842**

<sup>MD</sup> Marque déposée utilisée sous licence par PENDOPHARM, division de Pharmascience inc.

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **Pr PERIOSTAT<sup>MD</sup>**

(Capsules d'hydrate de doxycycline U.S.P.)  
20 mg

### **CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**

Inhibiteur de la collagénase pour usage parodontal

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Chaque capsule de PERIOSTAT<sup>MD</sup> contient une forme de tétracycline semi-synthétique, l'hydrate de doxycycline. La doxycycline inhibe l'activité de la collagénase. Les résultats d'études indiquent que la doxycycline réduit l'activité élevée de la collagénase observée dans le fluide gingival des patients atteints de parodontite chronique, grâce à un mode d'action indépendant de ses propriétés antibactériennes. La portée clinique de ces résultats n'a pas été établie (pour plus de détails, voir la section ESSAI CLINIQUE).

#### **Pharmacocinétique**

Les paramètres pharmacocinétiques de la doxycycline (PERIOSTAT<sup>MD</sup>) administrée par voie orale ont été étudiés dans le cadre de trois études portant sur 87 volontaires adultes. Chez le sujet sain ayant reçu une dose unique de 20 mg par voie orale, les paramètres pharmacocinétiques indiquent que la concentration maximale plasmatique ( $C_{max}$ ) s'établit à 400 ng/mL et la demi-vie ( $t_{1/2}$ ), à 18,4 heures. Une fois l'état d'équilibre atteint après la prise biquotidienne de doses de 20 mg, la  $C_{max}$  est de 790 ng/mL, tandis que la  $t_{1/2}$  n'a pas été établie. Ces taux sanguins sont considérés inférieurs aux taux de doxycycline donnant lieu à une activité antimicrobienne.

### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

PERIOSTAT<sup>MD</sup> est indiqué dans le traitement d'appoint du détartrage et de l'aplanissement des racines pour favoriser l'augmentation du niveau de ré-attachement et la réduction de la profondeur des poches parodontales chez les patients atteints de parodontite chronique.

PERIOSTAT<sup>MD</sup> contient un ingrédient antibactérien, la doxycycline. Pour réduire le développement de bactéries pharmacorésistantes et maintenir l'efficacité de la doxycycline, PERIOSTAT<sup>MD</sup> ne doit être utilisé que pour l'indication autorisée et l'utilisation clinique.

## CONTRE-INDICATIONS

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue aux tétracyclines ou chez les patients atteints de myasthénie grave. PERIOSTAT<sup>MD</sup> ne doit pas être administré pendant la formation de la dentition (deuxième moitié de la grossesse, petite enfance et enfance).

## MISES EN GARDE

L'EMPLOI D'AGENTS DE LA CLASSE DES TÉTRACYCLINES PENDANT LA FORMATION DE LA DENTITION (DEUXIÈME MOITIÉ DE LA GROSSESSE, PETITE ENFANCE ET ENFANCE JUSQU'À L'ÂGE DE 8 ANS) PEUT ENTRAÎNER UNE COLORATION DENTAIRE PERMANENTE (JAUNE-GRISE-BRUNE). Cette réaction indésirable est plus fréquente pendant les traitements de longue durée, mais a été observée à la suite de plusieurs traitements de courte durée. Des cas d'hypoplasie de l'émail ont également été signalés. PAR CONSÉQUENT, IL NE FAUT PAS ADMINISTRER D'AGENTS DE LA CLASSE DES TÉTRACYCLINES AUX ENFANTS DE MOINS DE 8 ANS, NI AUX FEMMES ENCEINTES OU QUI ALLAIENT, SAUF SI LES AVANTAGES ESCOMPTÉS DU TRAITEMENT L'EMPORTENT SUR LES RISQUES ENCOURUS.

L'administration de doxycycline à la femme enceinte peut être nocive pour le fœtus. D'après les résultats d'études menées sur des animaux, la tétracycline traverse le placenta, pénètre les tissus fœtaux et peut avoir des effets toxiques sur le développement fœtal (souvent lié au retard de croissance du squelette). Des signes d'embryotoxicité ont également été signalés après l'administration de doxycycline à des animaux en début de gestation. S'il faut employer un agent de la classe des tétracyclines pendant la grossesse ou que la patiente tombe enceinte durant le traitement, cette dernière doit être informée des risques auxquels le fœtus est exposé.

Chez certains sujets recevant un agent de la classe des tétracyclines, des cas de photosensibilité se manifestant par un érythème solaire (coup de soleil) excessif ont été signalés. Tout patient pouvant être exposé directement aux rayons du soleil ou à un rayonnement ultraviolet doit être averti de la possibilité d'une telle réaction pendant le traitement avec de tels médicaments et que celui-ci doit être interrompu dès les premiers signes d'érythème.

### **Carcinogénèse, mutagenèse et altération de la fécondité**

Le pouvoir cancérogène de l'hyclate de doxycycline a été évalué dans le cadre d'une étude de longue durée chez l'animal et aucun signe d'activité cancérogène n'a été décelé. Des signes d'activité oncogène ont toutefois été observés dans le cadre d'études portant sur des composés apparentés comme l'oxytétracycline (tumeurs surrenaliennes et hypophysaires) et la minocycline (tumeurs thyroïdiennes).

L'hyclate de doxycycline s'est révélé dépourvu de pouvoir génotoxique dans le cadre d'une étude *in vitro* de mutation ponctuelle menée sur des cultures de cellules de mammifères (test de mutation directe du locus de l'enzyme HGPRT sur cellules ovariennes de hamster chinois [CHO]) ou du test du micronoyau mené *in vivo* chez la souris CD-1. Cependant, les données tirées de la recherche *in vitro* d'aberrations chromosomiques dans les cellules CHO incitent à penser que l'hyclate de doxycycline a un faible pouvoir clastogène.

L'administration d'hyclate de doxycycline par gavage à des rats et des rates Sprague-Dawley entraîne une altération de la fécondité et de la performance de reproduction, tel que démontré par l'allongement du temps d'accouplement, la baisse de mobilité et de vitesse des spermatozoïdes, la diminution du nombre de spermatozoïdes, les anomalies morphologiques des spermatozoïdes et l'augmentation des pertes de fœtus avant et après l'implantation. L'exposition à l'hyclate de doxycycline à toutes les doses étudiées a occasionné des manifestations de génotoxicité; même l'administration de la plus faible dose étudiée (50 mg/kg/jour) a entraîné une réduction statistiquement significative de la vitesse des spermatozoïdes. Il est à noter que la dose de 50 mg/kg/jour correspond à environ 10 fois la posologie quotidienne de PERIOSTAT<sup>MD</sup> recommandée chez un être humain de 60 kg, toutes proportions gardées compte tenu de la surface corporelle estimée (en mg/m<sup>2</sup>). Bien que l'administration de doxycycline à partir d'une certaine dose entraîne une diminution de la fécondité chez le rat, les effets de PERIOSTAT<sup>MD</sup> sur la fécondité humaine sont inconnus.

### **Grossesse**

#### ***Effets tératogènes***

Grossesse de catégorie D. Les résultats des études sur animaux indiquent que la doxycycline traverse le placenta et atteint les tissus fœtaux.

### **Susceptibilité / résistance**

#### **Développement de bactéries pharmacorésistantes**

Il est peu probable que la prescription de PERIOSTAT<sup>MD</sup> dans l'absence des indications autorisées, profite au patient et risque de développer des bactéries pharmacorésistantes.

#### **Potentiel de prolifération microbienne**

En cas de surinfection présumée, il faut interrompre le traitement par PERIOSTAT<sup>MD</sup> et prendre les mesures appropriées.

## **PRÉCAUTIONS**

Bien que cela ne se soit pas produit pendant les essais cliniques, des microorganismes opportunistes peuvent proliférer pendant le traitement, comme c'est le cas avec d'autres antibactériens. L'administration de PERIOSTAT<sup>MD</sup> à une dose dépassant la dose recommandée peut engendrer les conséquences suivantes :

Augmentation de la fréquence des infections vaginales à levures (candidose vaginale).

Chez les patients avec un historique d'antécédents ou de prédispositions au muguet (candidose buccale), il faut employer PERIOSTAT<sup>MD</sup> avec prudence. L'innocuité et l'efficacité d'emploi de PERIOSTAT<sup>MD</sup> dans le traitement de la parodontite n'ont pas été établies en présence de muguet concomitant.

### **Essais de laboratoire**

Pendant le traitement de longue durée, il faut réaliser périodiquement des essais de laboratoire afin de vérifier le bon fonctionnement de divers organes et appareils, notamment des évaluations des fonctions rénales, hépatiques et hématopoïétiques.

### **Interactions médicamenteuses**

Puisque les produits de la classe des tétracyclines ont un effet dépresseur sur l'activité plasmatique de la prothrombine, il peut être nécessaire de réduire la dose d'anticoagulant administrée au patient qui reçoit simultanément un traitement anticoagulant.

Les antibactériens, tels que les agents de la classe des tétracyclines, pouvant nuire à l'action bactéricide des bêtalactamines (p. ex., la pénicilline), il est déconseillé d'administrer ces deux types d'antibiotiques simultanément.

Les antiacides à base d'aluminium, de calcium ou de magnésium et les préparations contenant du fer nuisent à l'absorption de la doxycycline. Le sous-salicylate de bismuth nuit également à l'absorption de la doxycycline.

Les barbituriques, la carbamazépine et la phénytoïne raccourcissent la demi-vie de la doxycycline.

Des cas de néphrotoxicité mortelle après l'emploi simultané de tétracycline et de méthoxyflurane (Penthrane) ont été rapportés.

L'emploi simultané de doxycycline et de contraceptifs oraux peut nuire à l'efficacité de ces derniers.

### **Effets au médicament sur les essais de laboratoire**

L'incidence de la doxycycline sur les tests faisant appel aux méthodes fluorométriques peut se traduire par une fausse élévation du taux urinaire des catécholamines.

## EFFETS INDÉSIRABLES

### *Effets indésirables observées au cours des essais cliniques avec PERIOSTAT<sup>MD</sup>*

Dans le cadre des essais cliniques menés chez des adultes atteints de parodontopathie, 213 patients ont reçu une dose biquotidienne de 20 mg de PERIOSTAT<sup>MD</sup> sur une période s'échelonnant de 9 à 12 mois. Les effets indésirables les plus souvent observés pendant les essais portant sur l'emploi de PERIOSTAT<sup>MD</sup> ou d'un placebo sont énumérés ci-dessous :

<b>Fréquence (%) des effets indésirables observés pendant les essais cliniques avec PERIOSTAT<sup>MD</sup></b>		
<b>Effet indésirable</b>	<b>20 mg, 2 fois par jour (n = 213)</b>	<b>Placebo (n = 215)</b>
Céphalée	55 (26 %)	56 (26 %)
Rhume	47 (22 %)	46 (21 %)
Syndrome grippal	24 (11 %)	40 (19 %)
Mal de dents	14 (7 %)	28 (13 %)
Abcès parodontal	8 (4 %)	21 (10 %)
Trouble dentaire	13 (6 %)	19 (9 %)
Nausée	17 (8 %)	12 (6 %)
Sinusite	7 (3 %)	18 (8 %)
Lésion	11 (5 %)	18 (8 %)
Dyspepsie	13 (6 %)	5 (2 %)
Irritation de la gorge	11 (5 %)	13 (6 %)
Douleurs articulaires	12 (6 %)	8 (4 %)
Diarrhée	12 (6 %)	8 (4 %)
Congestion des sinus	11 (5 %)	11 (5 %)
Toux	9 (4 %)	11 (5 %)
Céphalée due à la sinusite	8 (4 %)	8 (4 %)
Érythème	8 (4 %)	6 (3 %)
Dorsalgie	7 (3 %)	8 (4 %)
Lombalgie	4 (2 %)	9 (4 %)
Crampes menstruelles	9 (4 %)	5 (2 %)
Indigestion causée par l'hyperacidité	8 (4 %)	7 (3 %)
Douleur	8 (4 %)	5 (2 %)
Infection	4 (2 %)	6 (3 %)
Mal aux gencives	1 (0.5 %)	6 (3 %)
Bronchite	7 (3 %)	5 (2 %)
Douleurs musculaires	2 (1 %)	6 (3 %)

Remarque : Ces pourcentages sont fondés sur le nombre total de participants dans chaque groupe traité.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

En cas de surdosage, interrompre le traitement, traiter les symptômes et prendre les mesures de soutien nécessaires. La dialyse est sans effet sur la demi-vie de la doxycycline et ne serait donc d'aucune utilité en cas de surdosage.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

LA POSOLOGIE DE PERIOSTAT<sup>MD</sup> DIFFÈRE DE CELLE DE LA DOXYCYCLINE DANS LE TRAITEMENT DES INFECTIONS. LE FAIT DE DÉPASSER LA DOSE RECOMMANDÉE PEUT ACCROÎTRE LA FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES, DONT L'ACQUISITION D'UNE RÉSISTANCE À LA DOXYCYCLINE PAR LES MICROORGANISMES.

La prise de 20 mg de PERIOSTAT<sup>MD</sup>, 2 fois par jour, dans le traitement d'appoint du détartrage et de l'aplanissement des racines peut s'étaler sur une période pouvant atteindre 9 mois. L'innocuité après 12 mois et l'efficacité après 9 mois de traitement n'ont pas été établies.

Administrer PERIOSTAT<sup>MD</sup> au moins 1 heure avant le repas du matin et le repas du soir.

Il est recommandé de prendre suffisamment de liquide avec les capsules afin de faire descendre le médicament et de réduire le risque d'irritation ou d'ulcération de l'œsophage (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES).

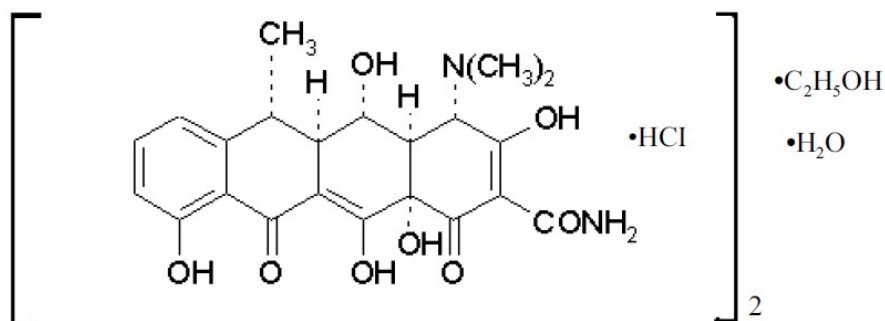
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance pharmaceutique

Nom propre : Hyclate de doxycycline

Nom chimique : Monochlorure de 4-(diméthylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro- 3,5,10,12,12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-2-naphthacénecarboxamide, composé avec alcool éthylique (2:1) monohydraté

Formule développée :



Formule moléculaire : (C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>·HCl)<sub>2</sub>·C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH·H<sub>2</sub>O

Masse moléculaire : 1 025,89 g/mol

Description : L'hyclate de doxycycline est une poudre cristalline jaune pâle, soluble dans l'eau. Le pH de la solution aqueuse à 1 % se situe entre 2,0 et 3,0. Se décompose sans fondre à 201 °C.

Composition : Chaque capsule de PERIOSTAT<sup>MD</sup> contient l'équivalent de 20 mg de doxycycline sous forme d'hyclate. La doxycycline est un dérivé synthétique de l'oxytétracycline.

Ingrédients non médicinaux : capsule de gélatine dure, cellulose microcristalline, dioxyde de titane et stéarate de magnésium.



## FORME POSOLOGIQUE DISPONIBLE

Chaque capsule de PERIOSTAT<sup>MD</sup> est de couleur blanche, porte l'inscription TM PERIOSTAT<sup>MD</sup> 20 mg et contient l'équivalent de 20 mg de doxycycline sous forme d'hydrate. Flacon de 60 capsules.

### Conservation

Conserver le médicament à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C, dans un contenant opaque et hermétique (U.S.P.), à l'abri de l'humidité excessive.

## MICROBIOLOGIE

La doxycycline est un antibiotique de la classe des tétracyclines. La dose totale administrée pendant le traitement se traduit par une concentration plasmatique nettement inférieure à celle qui est nécessaire à l'inhibition des microorganismes couramment isolés en présence de parodontite chronique. D'après les résultats des essais cliniques, la doxycycline n'a pas d'effets sur l'ensemble des bactéries anaérobies facultatives présentes dans les échantillons de plaque prélevés chez des patients qui avaient reçu cet agent pendant des périodes allant de 9 à 18 mois. Il ne faut pas employer la doxycycline dans le but d'éliminer les microorganismes isolés en présence de parodontite ou d'en réduire le nombre.

Bien que le traitement de courte durée puisse ne pas entraîner d'altération de la flore microbienne, les effets d'une exposition de longue durée n'ont pas été évalués et ne peuvent pas être prévus.

## PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Paramètres pharmacocinétiques de PERIOSTAT <sup>MD</sup>					
	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	Cl/F (L/h)	t <sub>1/2</sub> (h)
Dose unique de 20 mg	42	400 ± 142	1,5 (0,5 - 4,0)	3,80 ± 0,85	18,4 ± 5,38
État d'équilibre (20 mg, 2 fois par jour)	30	790 ± 285	2 (0,98 - 12,0)	3,76 ± 1,06	Non établie

### Absorption

Pratiquement toute la dose de doxycycline administrée par voie orale est absorbée. Après la prise biquotidienne de 20 mg de doxycycline par des volontaires sains, la concentration plasmatique maximale s'établit à 790 ng/mL en moyenne et la concentration moyenne à l'état d'équilibre est de 482 ng/mL. L'effet des aliments sur l'absorption de la doxycycline contenue dans PERIOSTAT<sup>MD</sup> n'a pas été évalué.

### ***Distribution***

Plus de 90 % de la dose de doxycycline absorbée se lie aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution apparent rapporté varie de 52,6 à 134 L<sup>4,6</sup>.

### ***Métabolisme***

Les principaux métabolites de la doxycycline n'ont pas été isolés. Cependant, certains inducteurs enzymatiques tels les barbituriques, la carbamazépine et la phénytoïne raccourcissent la demi-vie de la doxycycline.

### ***Excrétion***

La doxycycline est excrétée sous forme inchangée dans les urines et les fèces. De 29 à 55,4 % de la dose administrée sont récupérés dans les urines dans les 72 heures suivant l'administration<sup>5,6</sup>. La demi-vie de la doxycycline s'établit en moyenne à 18 heures chez le sujet qui reçoit cet agent à raison d'une dose unique de 20 mg.

## **Populations particulières**

### ***Gériatrie***

Les paramètres pharmacocinétiques de la doxycycline n'ont pas été évalués chez les personnes âgées.

### ***Pédiatrie***

Les paramètres pharmacocinétiques de la doxycycline n'ont pas été évalués chez l'enfant (voir la section MISES EN GARDE).

### ***Sexe***

Une étude a été menée chez 42 sujets afin de comparer les paramètres pharmacocinétiques de la doxycycline entre l'homme et la femme. La C<sub>max</sub> s'est révélée environ 1,7 fois plus élevée chez la femme que chez l'homme. Aucune autre différence manifeste entre l'homme et la femme n'a été relevée sur le plan pharmacocinétique.

### ***Race***

Aucune comparaison portant sur les paramètres pharmacocinétiques de la doxycycline suivant la race des sujets n'a été menée.

### ***Insuffisance rénale***

Les résultats des études ne font état d'aucune différence significative entre les sujets ayant une fonction rénale normale et ceux atteints d'insuffisance rénale grave en ce qui a trait à la demi-vie sérique de la doxycycline. L'hémodialyse est sans effet sur la demi-vie de la doxycycline.

### ***Insuffisance hépatique***

Les paramètres pharmacocinétiques de la doxycycline n'ont pas été évalués chez les sujets souffrant d'insuffisance hépatique.

### ***Interactions médicamenteuses***

Voir la section PRÉCAUTIONS.

## Essai clinique

Dans le cadre d'une étude multicentrique à double insu de phase III, avec répartition aléatoire, d'une durée de 9 mois, à laquelle ont participé 190 adultes atteints de parodontopathie (au moins 2 points de sondage par quadrant où la profondeur des poches parodontales et le niveau de ré-attachement vont de 5 à 9 mm), les effets de la prise orale biquotidienne de 20 mg de doxycycline et de l'emploi d'un placebo dans le traitement d'appoint du détartrage et de l'aplanissement des racines ont été comparés. Les 2 groupes traités ont fait l'objet d'un détartrage et de l'aplanissement des racines visant 2 quadrants au début de l'étude. Au moyen d'une sonde manuelle UNC-15, le niveau de ré-attachement, la profondeur des poches et les saignements au sondage pour chaque point de sondage autour de chaque dent comprise dans les 2 quadrants ainsi traités ont été mesurés au début de l'essai, puis 3, 6 et 9 mois plus tard. Chaque dent a été classée dans une des trois catégories suivantes selon la profondeur initiale des poches : de 0 à 3 mm (gencive saine), de 4 à 6 mm (atteinte légère ou modérée), 7 mm ou plus (atteinte grave). Pour chaque groupe et catégorie, les paramètres suivants ont été calculés aux 3<sup>e</sup>, 6<sup>e</sup> et 9<sup>e</sup> mois de l'essai : variation moyenne du niveau de ré-attachement par rapport aux valeurs de départ, variation moyenne de la profondeur des poches par rapport aux valeurs de départ, pourcentage moyen de points de sondage par dent et par patient où le niveau de ré-attachement avait baissé d'au moins 2 mm par rapport aux valeurs de départ et pourcentage des points de sondage qui saignent au sondage.

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

<b>Résultats cliniques après la prise d'hyclate de doxycycline pendant 9 mois dans le traitement d'appoint du détartrage et de l'aplanissement des racines</b>			
<b>Paramètre</b>	<b>Profondeur des poches au départ</b>		
	<b>0 à 3 mm</b>	<b>4 à 6 mm</b>	<b>7 mm ou plus</b>
Nombre de patients prenant PERIOSTAT <sup>MD</sup> , 20 mg, 2 fois par jour	90	90	79
Nombre de patients recevant le placebo	93	93	78
Augmentation moyenne du niveau de ré-attachement (ET)			
PERIOSTAT <sup>MD</sup> , 20 mg, 2 fois par jour	0,25 mm (0,29)	1,03 mm (0,47)*	1,55 mm (1,16)*
Placebo	0,20 mm (0,29)	0,86 mm (0,48)	1,17 mm (1,15)
Réduction moyenne de la profondeur des poches (ET)			
PERIOSTAT <sup>MD</sup> , 20 mg, 2 fois par jour	0,16 mm (0,19)**	0,95 mm (0,47)**	1,68 mm (1,07)**
Placebo	0,05 mm (0,19)	0,69 mm (0,48)	1,20 mm (1,06)
% des points de sondage (ET) où le niveau de ré-attachement a baissé d'au moins 2 mm			
PERIOSTAT <sup>MD</sup> , 20 mg, 2 fois par jour	1,9 % (4,2)	1,3 % (4,5)	0,3 % (9,4)
Placebo	2,2 % (4,1)	2,4 % (4,4)	3,6 % (9,4)
% des points de sondage (ET) qui saignent au sondage			
PERIOSTAT <sup>MD</sup> , 20 mg, 2 fois par jour	39 % (19)**	64 % (18)*	75 % (29)
Placebo	46 % (19)	70 % (18)	80 % (29)

\*  $p < 0,05$  vs le groupe placebo; \*\*  $p < 0,01$  vs le groupe placebo; ET : écart type.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Les données relatives à la toxicité aiguë de la doxycycline administrée par gavage et par voie parentérale à la souris, au rat et au chien sont résumées ci-dessous :

	DL50 (IC à 95 %) en mg/kg par voie orale	
	Voie orale	Voie intraveineuse
Souris	1 900 (1 696 - 2 128)	241 (230 - 253)
Rats	> 2 000	228 (202 - 258)
Chiens	> 500	> 100

Chez le raton sevré et le raton nouveau-né, la DL50 de la doxycycline administrée par voie intrapéritonéale s'établit respectivement à 262 (222 - 309) mg/kg et à 300 (275 - 327) mg/kg.

### Toxicité pour la reproduction et effet tératogène

L'administration de doxycycline au rat, au lapin et au singe n'entraîne aucun effet tératogène.

Des rats reproducteurs ont reçu de la doxycycline par gavage à raison de 50 et 250 mg/kg/jour avant et pendant la période de gestation de deux portées consécutives. Rien n'indique que l'administration de doxycycline ait nui à la reproduction des rats.

Des lapines gravides de race néo-zélandaise blanche ont reçu de la doxycycline par gavage en doses de 8 ou 40 mg/kg/jour, du 8e au 16e jour de gestation. Un cas de spina bifida et un cas d'anencéphalie partielle ont été rapportés chez deux lapereaux issus respectivement d'une lapine témoin et d'une lapine qui recevait la dose de 8 mg/kg. Ces malformations ont été considérées spontanées dans le groupe témoin et causées par la prise du médicament dans le groupe traité.

Dans le cadre d'études de tératogénèse portant sur un petit nombre de singes, l'administration de doses de doxycycline allant de 1 à 50 mg/kg/jour n'a entraîné aucun effet tératogène.

### Carcinogénèse et mutagenèse

L'hyclate de doxycycline s'est révélé dépourvu d'effet cancérigène chez l'animal dans le cadre d'une étude de longue durée.

L'hyclate de doxycycline s'est révélé dépourvu d'effet génotoxique dans le cadre d'une étude *in vitro* de mutation ponctuelle menée sur des cultures de cellules de mammifères (test de mutation directe du locus de l'enzyme HGPRT sur cellules ovariennes de hamster chinois [CHO]) ou du test du micronoyau mené *in vivo* chez la souris CD-1. Cependant, les données tirées de la recherche *in vitro* d'aberrations chromosomiques dans les cellules CHO incitent à penser que l'hyclate de doxycycline a un faible pouvoir clastogène.

L'administration d'hydrate de doxycycline par gavage à des rats et des rates Sprague-Dawley entraîne une altération de la fécondité et de la performance de reproduction, comme en témoignent l'allongement du temps d'accouplement, la baisse de mobilité et de vitesse des spermatozoïdes, la diminution du nombre de spermatozoïdes, les anomalies morphologiques des spermatozoïdes et l'augmentation des pertes de fœtus avant et après l'implantation. L'exposition à l'hydrate de doxycycline à toutes les doses étudiées a occasionné des manifestations de génotoxicité; même l'emploi de la plus faible dose étudiée (50 mg/kg/jour) a entraîné une réduction statistiquement significative de la vitesse des spermatozoïdes. Il est à noter que la dose de 50 mg/kg/jour correspond à environ 10 fois la posologie quotidienne de PERIOSTAT<sup>MD</sup> recommandée chez un être humain de 60 kg, toutes proportions gardées compte tenu de la surface corporelle estimée (en mg/m<sup>2</sup>). Bien que l'administration de doxycycline à partir d'une certaine dose entraîne une diminution de la fécondité chez le rat, les effets de PERIOSTAT<sup>MD</sup> sur la fécondité humaine sont inconnus.

## RÉFÉRENCES

1. Comprehensive Summary (Part III - Vol 4, pg. 7 / Part IV - Vol 11, pg. 1-2).
2. Comprehensive Summary (Part III - Vol 4, pg. 92 / Part IV - Vol 11-17).
3. Golub L.M., Sorsa T., Lee H-M, Ciancio S., Sorbi D., Ramamurthy N.S., Gruber B., Salo T., Konttinen Y.T.: Doxycycline Inhibits Neutrophil (PMN)-type Matrix Metalloproteinases in Human Adult Periodontitis Gingiva. *J. Clin. Periodontol.* 1995; 22: 100-109.
4. Minocycline reduces gingival collagenolytic activity during diabetes: Preliminary observations and a proposed new mechanism of action. (Part III - Vol 4, pg. 21 / Part IV - Vol 5, pg. 10).
5. Inhibition of purified collagenase from alkali-burned rabbit corneas. (Part III - Vol 4, pg. 27 / Part IV - Vol 5, pg. 13).
6. Regulation of cytoplasmic calcium concentration in tetracycline-treated osteoclasts. (Part III - Vol 4, pg. 33 / Part IV - Vol 5, pg. 17).
7. Golub L.M., Ciancio S., Ramamurthy N.S., Leung M., MDNamara T.F.: Low-dose Doxycycline Therapy: Effect on Gingival and Crevicular Fluid Collagenase Activity in Humans. *J. Periodont. Res.* 1990; 25: 321-330. (Part III - Vol 4, pg. 130 / Part IV - Vol 21, pg. 203).
8. Golub L.M., Lee H.M., Greenwald R.A., Ryan M.E., Salo T., Giannobile W.V.: A Matrix Metalloproteinase Inhibitor Reduces Bone-type Collagen Degradation Fragments and Specific Collagenases in Gingival Crevicular Fluid During Adult Periodontitis. *Inflammation Research* 1997; 46: 310-319.
9. The clinical dose response of doxycycline in reducing excessive collagenase levels associated with periodontal disease. (Part III - Vol 4, pg. 113 / Part IV - Vol 108, pg. 1).
10. Single dose of placebo or doxycycline 10, 20 or 100 mg. (Part III - Vol 4, pg. 116 / Part IV - Vol 109, pg. 91).
11. Twice daily (BID) doses of doxycycline 20 mg or tetracycline 100 mg or no treatment for 4 weeks. (Part III - Vol 4, pg. 124 / Part IV - Vol 108, pg. 53).
12. A bioavailability and dose proportionality study of three dosing levels of doxycycline capsules in normal healthy male volunteers. (Part III - Vol 4, pg. 93 / Part IV - Vol 11, pg. 18 & Vol 13, pg. 1).

13. A double blind, single dose, 2-period crossover pharmacokinetic study in healthy volunteers. (Part III - Vol 4, pg. 94 / Part IV - Vol 11, pg. 26 & Vol 14-16).
14. An open-label, multiple dose, three period crossover study in healthy volunteers. (Part III - Vol 4, pg. 95 / Part IV - Vol 11, pg. 14 & Vol 12, pg. 1).
15. Comprehensive Summary (Part III - Vol 4, pg. 43-44 / Part IV - Vol 7, pg. 1 & Vol 8, pg. 1, 197, 21).
16. Saivain S., Houin G.: Clinical Pharmacokinetics of Doxycycline and Minocycline. Clin. Pharmacokinetics. 1988; 15; 355-366. (Part III - Vol 4, pg. 19 / Part IV - Vol 11, pg. 87-98).
17. Campistron G., Coulais Y., Caillard C., Mosser J., Pontagnier H., Houin G.: Pharmacokinetics and Bioavailability of Doxycycline in Humans. Arzneimittel Forschung. 1986; 36: 1705-1707. (Part III - Vol 4, pg. 19 / Part IV - Vol 11, pg. 60-62).
18. Schach von Wittenau M., Twomey T.: The Disposition of Doxycycline by Man and Dog. Chemotherapy. 1971; 16: 217-228. (Part III - Vol 4, pg. 88 / Part IV - Vol 5, pg. 205-221).
19. A 9-Month, Multicentre, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Effect of PERIOSTAT (20 mg doxycycline hyclate capsules) BID in Conjunction with Scaling and Root Planing Versus Placebo BID in Conjunction with Scaling and Root Planing on Attachment Level, and Pocket Depth in Patients with Adult Periodontitis. (Part III - Vol 4, pg. 100-106 / Part IV - Vol 111-124).
20. Comprehensive Summary (Part III - Vol 4, pg. 7-8 / Part IV - Vol 11, pg. 1-2).
21. Comprehensive Summary (Part III - Vol 4, pg. 77-80 / Part IV - Vol 5, pg. 192).
22. Comprehensive Summary (Part III - Vol 4, pg. 136 / Part IV - Vol 20, pg. 488).
23. Mouse Micronucleous test (Part III - Vol 4, pg. 74 / Part IV - Vol 10, pg. 276).
24. In vitro mammalian cell cytogenetic test - CHO cells (Part III - Vol 4, pg. 72 / Part IV - Vol 10, pg. 251).
25. Comprehensive Summary (Part III - Vol 4, pg. 79 / Part IV - Vol 5, pg. 192).

# LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

## RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

### PERIOSTAT<sup>MD</sup>

(Capsules d'hyclate de doxycycline U.S.P.)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre PERIOSTAT et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de PERIOSTAT.

#### **Pourquoi PERIOSTAT est-il utilisé?**

PERIOSTAT est utilisé chez les adultes atteints d'une maladie des gencives (parodontite) après une certaine procédure dentaire (détartrage et traitement des racines). Il aide à améliorer la fixation des dents et à réduire les poches gingivales.

PERIOSTAT contient un ingrédient antibactérien nommé la doxycycline qui est aussi utilisé pour traiter les infections bactériennes.

#### **Comment PERIOSTAT agit-il?**

- PERIOSTAT appartient à la classe des antibiotiques connus sous le nom des tétracyclines. Il peut aider à prévenir la dégradation des tissus gingivaux.

#### **Quels sont les ingrédients de PERIOSTAT?**

Ingrédients médicinaux : Hyclate de doxycycline

Ingrédients non-médicinaux :

capsule de gélatine dure, cellulose microcristalline, dioxyde de titane et stéarate de magnésium.

#### **PERIOSTAT est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

Capsules de 20 mg

#### **Ne prenez pas PERIOSTAT si vous:**

- êtes allergique ou hypersensible à la doxycycline ou toute autre antibiotique à la tétracycline.
- avez une maladie auto-immune de myasthénie grave, laquelle peut causer une faiblesse importante dans les muscles utiliser pour la respiration et les parties mobiles du corps.
- êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Utiliser PERIOSTAT durant la grossesse peut causer des malformations congénitales. Il peut également causer des dommages et la décoloration des dents en développement de votre bébé à naître.
- Allaites ou prévoyez le faire. PERIOSTAT peut passer dans le lait maternel et causer des dommages et la décoloration des dents en développement de votre bébé à naître.



**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PERIOSTAT, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous:**

- prenez des médicaments pour éclaircir le sang, utilisé pour prévenir les caillots sanguins;
- prenez d'autres antibiotiques, tel que la pénicilline.
- Avez des antécédents de muguet (infection à levures dans la bouche et / ou la gorge) ou êtes à risque de ce type d'infection

**Autres Mise en gardes que vous devez savoir sur:**

**Sensibilité au soleil**

PERIOSTAT peut provoquer une sensibilité de votre peau au soleil. Pendant que vous prenez PERIOSTAT, utiliser un écran solaire et des vêtements protecteurs si vous êtes en plein soleil et éviter les lits de bronzages et d'autres sources de lumière UV. Si vous voyez une rougeur de la peau après avoir été au soleil tout en prenant PERIOSTAT communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec PERIOSTAT :**

- Les antiacides utilisé pour traiter les brûlures d'estomac et l'indigestion contenant d'aluminium, de calcium, de magnésium ou du subsalicylate de bismuth
- Les préparations de fer, telles que les suppléments de fer
- Les médicaments pour éclaircir le sang utilise pour prévenir les caillots de sang
- Les antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes tel que la pénicilline, tétracycline et le méthoxyfluorane
- Les barbituriques utilisés pour traiter l'insomnie et l'anxiété Les médicaments antiépileptiques tels que la carbamazépine et la phénytoïne
- Contraceptifs oraux

**Comment prendre PERIOSTAT :**

- Prendre PERIOSTAT deux fois par jour, au moins une heure avant le repas du matin et du soir.
- Les capsules de PERIOSTAT doivent être avalées avec un grand verre d'eau
- Même si vous vous sentez mieux dès le début du traitement, PERIOSTAT doit être utilisé exactement tel qu'indique votre professionnel de la santé.
- Une mauvaise utilisation ou une utilisation abusive de PERIOSTAT pourrait amener à la croissance de bactéries qui ne seront pas tues par doxycycline (résistance). Cela signifie que la doxycycline ne fonctionne pas pour vous dans le futur
- Ne partagez pas votre médicament.

**Posologie habituelle pour Adulte:**

- 20 mg deux fois par jour jusqu'à 9 mois

**Surdosage :**

Si vous croyez avoir pris trop de PERIOSTAT, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à PERIOSTAT?**

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pouvez ressentir lorsque vous prenez PERIOSTAT. Si vous éprouvez des effets secondaires non énumérés ici, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure:

- Céphalée
- Rhume (écoulement nasal, éternuements, toux, mal de gorge)
- Syndrome grippal (fièvre, courbatures, mal de tête, toux, mal de gorge) infection des sinus (sinusite), congestion des sinus, mal de tête sinus
- Mal de dents ou autre problème de dents
- Douleur des gencives
- Nausée, indigestion
- Douleurs articulaires, mal de dos, douleurs musculaires
- Diarrhée
- Érythème
- Crampes menstruelles

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Consulter votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
<b>Abcès de la gencive:</b> gonflement de la gencive, gencive rouge, douleur lancinante, dents sensibilisées, écoulement de pus, fièvre		√	
<b>Bronchite:</b> toux avec mucus, fatigue, respiration courte, fièvre, frissons, douleur thoracique		√	

<b>Infection à levures orale (muguet):</b> bosses blanches crémeuses sur la langue, joues intérieures, les gencives ou les amygdales qui saignent quand on les gratte, douleur, difficulté à avaler		√	
<b>Infection vaginale à levures:</b> démangeaisons vaginales ou sensation de brûlure, épais blanc “cottage cheese” comme décharge, rougeurs vaginales ou gonflement, picotement ou brûlure en urinant ou lors des rapports sexuels		√	

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d’aggravation d’un symptôme ou d’un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d’être associé avec l’utilisation d’un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**Entreposage :**

- Conserver à une température ambiante, entre 15 °C à 30 °C dans un contenant étanche, résistant à la lumière.
- À l’abri de l’humidité excessive.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir davantage au sujet de PERIOSTAT vous pouvez :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l’intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments.

Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ou en téléphonant le manufacturier au 1-888-550-6060.

Le présent dépliant a été rédigé par :

**PENDOPHARM, Division de/of Pharmascience Inc.**

Montréal, Canada

H4P 2T4

Dernière révision : 14 novembre 2018