

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Efracea 40 mg gélules à libération modifiée, dure

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 40 mg de doxycycline (sous forme de monohydrate).

Excipients à effet notable: 102 à 150 mg de sucrose et 26,6 à 29,4 µg de laque d'aluminium rouge Allura AC (E129).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule à libération modifiée, dure.

Gélule beige, de taille 2, portant l'inscription « GLD 40 ».

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Efracea est indiqué pour la réduction des lésions papulopustuleuses chez les patients adultes atteints de rosacée faciale.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes, y compris sujets âgés

Voie orale.

La dose quotidienne est de 40 mg (1 gélule). Il peut être utilisé en monothérapie ou en thérapie combinée (voir rubrique 5.1).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Efracea doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou chez ceux recevant des médicaments potentiellement hépatotoxiques (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Efracea est contre-indiquée chez l'enfant de moins de 12 ans (voir rubrique 4.3).

Mode d'administration

La gélule doit être prise le matin, l'estomac vide, de préférence au moins une heure avant ou deux heures après le repas. La gélule doit être prise avec une quantité

suffisante d'eau afin de réduire le risque d'irritation et d'ulcération de l'œsophage (voir rubrique 4.4).

Les patients doivent être évalués après 6 semaines de traitement et l'arrêt du traitement sera envisagé en cas d'absence d'amélioration. Les patients ayant participé aux essais cliniques ont été traités pendant 16 semaines. À l'arrêt du traitement, les lésions avaient tendance à réapparaître à la 4^{ème} semaine de suivi. Il est donc recommandé que les patients soient évalués 4 semaines après l'arrêt du traitement.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif, à d'autres tétracyclines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Nourrissons et enfants de moins de 12 ans.

Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubrique 4.6).

Traitement simultané avec des rétinoïdes oraux (voir rubrique 4.5).

Il ne faut pas prescrire de doxycycline aux patients présentant une achlorhydrie connue ou suspectée ou aux patients ayant subi une chirurgie visant à court-circuiter ou exclure le duodénum du circuit alimentaire.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Efracea contient de la doxycycline dans une formulation conçue pour obtenir des taux plasmatiques anti-inflammatoires inférieurs au seuil antimicrobien. Efracea ne doit pas être utilisé pour traiter des infections dues à des micro-organismes sensibles (ou supposés être sensibles) à la doxycycline.

Les formulations solides de tétracycline peuvent entraîner une irritation ou une ulcération de l'œsophage. Afin d'éviter l'irritation ou l'ulcération de l'œsophage, une quantité suffisante de liquide (eau) doit être prise avec ce médicament (voir rubrique 4.2). Efracea doit être avalé en position debout ou en position assise bien droit.

Même si aucune colonisation par des micro-organismes opportunistes tels que les levures, n'a été observée lors des études cliniques avec Efracea, un traitement par tétracyclines à fortes doses peut entraîner une colonisation par des micro-organismes non sensibles, y compris par des champignons. L'utilisation de tétracyclines à fortes doses peut augmenter l'incidence des candidoses vaginales, bien que cet effet n'ait pas été observé au cours des essais cliniques avec Efracea. Efracea doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant une prédisposition au développement de candidose. Des mesures appropriées, incluant l'arrêt du traitement par Efracea, doivent être prises si une surinfection est suspectée.

Le traitement par tétracyclines à fortes doses est associé à l'apparition de bactéries intestinales résistantes, tels les entérocoques et les entérobactéries. Le risque d'apparition d'une résistance au sein de la flore microbienne normale ne peut être exclu chez les patients traités par Efracea, bien que cet effet n'ait pas été observé lors d'études cliniques avec de la doxycycline à faible dose (40 mg/jour).

Les taux sanguins de doxycycline chez les patients traités par Efracea sont plus faibles que ceux des patients traités par des formulations antimicrobiennes classiques de doxycycline. Cependant, en l'absence de données sur la sécurité d'emploi de cette dose faible dans l'insuffisance hépatique, Efracea doit être administré avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou chez ceux recevant des médicaments potentiellement

hépatotoxiques. L'effet antianabolisant des tétracyclines peut entraîner une augmentation du taux d'azote uréique. Les études effectuées jusqu'à ce jour indiquent que cette augmentation ne se produit pas chez les patients atteints d'insuffisance rénale utilisant la doxycycline.

La biodisponibilité de la doxycycline est rapportée comme réduite à pH élevé (voir aussi rubrique 4.5).

La prudence est de rigueur lors du traitement de patients atteints de myasthénie, chez lesquels un risque d'aggravation de leur pathologie est possible.

Tous les patients recevant de la doxycycline, y compris Efracea, doivent être informés d'éviter toute exposition excessive au soleil ou aux rayons ultraviolets artificiels pendant leur traitement par doxycycline et d'arrêter le traitement en cas de phototoxicité (ex. éruption cutanée). L'utilisation de crèmes ou d'écrans solaires doit être envisagée. Le traitement doit être arrêté dès les premiers signes de photosensibilité.

Comme dans l'utilisation des médicaments antimicrobiens en général, le risque d'apparition d'une entérococolite pseudomembraneuse existe lors d'un traitement par la doxycycline. En cas d'apparition d'une diarrhée lors du traitement par Efracea, il faut envisager la possibilité d'une entérococolite pseudomembraneuse et instaurer un traitement approprié. Ceci peut conduire à l'arrêt du traitement par la doxycycline et à l'instauration d'une antibiothérapie spécifique. Les agents freinant le transit intestinal ne sont, dans ce cas, pas à utiliser.

Efracea ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des manifestations oculaires de rosacée (telles qu'une rosacée oculaire et/ou une blépharite/orgelet interne) étant donné que les données d'efficacité et de sécurité d'emploi sont limitées dans cette population. Si ces manifestations se produisent au cours du traitement, Efracea doit être interrompu et le patient doit être adressé à un ophtalmologue.

Chez l'humain, l'utilisation de tétracyclines durant la période de formation des dents peut entraîner une coloration (jaune- gris- brun) permanente des dents. Cette réaction, plus fréquente après un traitement prolongé, a également été observée après des traitements répétés de courte durée. Ont également été signalés des cas d'hypoplasie de l'émail dentaire. Comme les autres tétracyclines, la doxycycline forme un complexe stable avec le calcium dans les tissus ostéogéniques. Chez des prématurés ayant reçu toutes les 6 heures 25 mg/kg de poids de tétracycline per os, a été observé un ralentissement de la croissance du péroné. Ce phénomène s'est avéré réversible à l'arrêt du traitement.

En cas de réaction d'hypersensibilité aiguë sévère (ex. anaphylaxie), il faut immédiatement interrompre le traitement par Efracea et prendre les mesures d'urgence habituelles (ex. administration d'antihistaminiques, de corticostéroïdes, de sympathomimétiques ou, si nécessaire une ventilation artificielle).

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.

Les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrose-isomaltase, ne doivent pas prendre ce médicament.

L'encre utilisée pour imprimer sur les gélules contient de la laque d'aluminium rouge Allura AC (E129) qui peut provoquer des réactions allergiques.

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

Les recommandations ci-dessous relatives à des interactions possibles entre la doxycycline et d'autres médicaments se fondent sur des études réalisées à des dosages plus élevés, généralement utilisés dans les formulations antibactériennes de doxycycline, ce qui n'est pas le cas d'Efracea. Cependant, on ne dispose pas, à l'heure actuelle, de données suffisantes quant à l'éventualité d'interactions, constatées aux dosages plus élevés, qui pourraient également survenir sous Efracea.

Interactions ayant un effet sur la doxycycline

La résorption de la doxycycline dans le tractus gastro-intestinal peut être entravée par des ions bi- ou tri-valents, tels que l'aluminium, le zinc, le calcium (retrouvé par exemple dans le lait, les produits laitiers et les jus de fruits contenant du calcium), par le magnésium (retrouvé par exemple dans les antiacides), par les préparations à base de fer, ainsi que par le charbon activé, la cholestyramine, les chélateurs du bismuth et les sucralfates. C'est pourquoi de tels produits ou médicaments ne doivent être absorbés que dans un intervalle de 2 à 3 heures suivant l'ingestion de doxycycline.

Les médicaments entraînant une augmentation du pH gastrique peuvent réduire l'absorption de doxycycline et doivent également être pris 2 heures au moins après la prise de doxycycline.

Le quinapril peut réduire l'absorption de la doxycycline en raison de la forte concentration en magnésium des comprimés de quinapril.

La rifampicine, les barbituriques, la carbamazépine, la diphénylhydantoïne, la primidone, la phénytoïne, ainsi que la consommation abusive et chronique d'alcool peuvent accélérer la dégradation de la doxycycline dans le foie par induction enzymatique et, de ce fait, diminuer sa demi-vie. Il peut en résulter des concentrations subthérapeutiques de doxycycline.

Une diminution de la demi-vie de la doxycycline a été rapportée lors de l'utilisation concomitante de cyclosporine.

Interactions ayant un effet sur d'autres médicaments

Utilisation concomitante contre-indiquée:

Lorsque la doxycycline est administrée peu de temps avant, pendant ou après un traitement par isotrétinoïne, il existe un risque de renforcement de l'effet thérapeutique des médicaments entraînant une augmentation réversible de la pression intracrânienne (syndrome d'hypertension intracrânienne). L'administration concomitante de ces deux médicaments doit donc être évitée.

Les bactériostatiques, tels que la doxycycline, peuvent entraver l'effet bactéricide de la pénicilline et d'antibiotiques du groupe des bêta-lactames. Il est recommandé de ne pas administrer de doxycycline en même temps que des antibiotiques du groupe des bêta-lactames.

Autres interactions:

Une toxicité rénale fatale a été rapportée à la suite de l'association de tétracyclines et de méthoxyflurane.

La doxycycline s'est avérée renforcer l'effet hypoglycémique des sulfonylurées (antidiabétiques oraux). En cas d'administration concomitante de ces médicaments, les taux de glycémie doivent être surveillés et il convient, le cas échéant, de réduire la posologie des sulfonylurées.

La doxycycline s'est avérée diminuer l'activité de la prothrombine plasmatique, ce qui augmente l'effet des anticoagulants de type dicoumarinique. En cas d'administration

concomitante de ces médicaments, il est nécessaire de surveiller les paramètres de la coagulation, y compris le rapport normalisé international (INR) et, le cas échéant, de diminuer la posologie des anticoagulants. Il convient de prendre en considération la possibilité d'un risque accru d'hémorragie.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas démontré d'effet tératogène. Chez l'humain, l'utilisation de tétracyclines dans un nombre limité de grossesses n'a, jusqu'à présent, révélé aucune malformation spécifique.

L'administration de tétracyclines pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse entraîne une coloration permanente des dents de lait. Par conséquent, la doxycycline est donc contre-indiquée au cours du deuxième et troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Des concentrations faibles de tétracyclines passent dans le lait maternel. La doxycycline ne peut être utilisée qu'à court terme chez les femmes qui allaitent. L'utilisation à long terme de doxycycline peut entraîner une absorption significative par l'enfant, ce qui est déconseillé en raison du risque théorique de coloration des dents et de diminution de la croissance osseuse chez l'enfant allaité.

Fertilité

L'administration orale de doxycycline aux rats 'Sprague-Dawley' mâles et femelles nuit à la fertilité et à la performance de reproduction (voir rubrique 5.3).

L'effet d'Efracea sur la fertilité humaine est inconnu.

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

Efracea a peu ou pas d'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Lors d'études pivotales contrôlées contre placebo sur Efracea dans le traitement de la rosacée, 269 et 268 patients ont été respectivement traités pendant 16 semaines, soit par 40 mg d'Efracea par jour soit par le placebo. Des effets indésirables gastro-intestinaux se sont produits globalement chez une proportion plus élevée de patients sous Efracea (13,4 %) que sous placebo (8,6 %). Les effets indésirables les plus fréquents rapportés chez les patients traités par Efracea, c'est-à-dire ceux survenant à une fréquence $\geq 3\%$ sous Efracea et à une fréquence d'au moins 1 % plus élevée que sous placebo, ont été la nasopharyngite, la diarrhée et l'hypertension.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau ci-dessous répertorie les effets indésirables sous Efracea rapportés dans les études cliniques pivotales, c'est-à-dire les effets indésirables pour lesquels la fréquence sous Efracea a été supérieure à celle sous placebo (de $\geq 1\%$). Les événements indésirables rapportés avec la tétracycline en tant que classe d'antibiotique, sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

Le tableau 1 ci-dessous présente les effets indésirables qui ont été rapportés dans les études cliniques par classe de système d'organes et par fréquence en utilisant la convention

Résumé des Caractéristiques du Produit

suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ jusqu'à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1.000$ jusqu'à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10.000$ jusqu'à $< 1/1.000$) ; très rare ($< 1/10.000$) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 - Evénements indésirables* sous Efracea rapportés lors d'études cliniques pivotales sur la rosacée:

Classe de système d'organe MedDRA	Fréquent : Fréquence $\geq 1/100$, $< 1/10$
Infections et infestations	Nasopharyngite Sinusite Infection fongique
Affections psychiatriques	Anxiété
Affections du système nerveux	Céphalée associée à une sinusite
Affections vasculaires	Hypertension
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Douleur abdominale haute Sécheresse buccale
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur dorsale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur
Investigations	ASAT augmentée Pression artérielle augmentée LDH sanguins augmentés Glycémie augmentée

* Défini comme un événement indésirable dont la fréquence sous Efracea a été plus élevée que sous placebo (d'au moins 1 %).

Hypertension intracrânienne bénigne et maux de tête (fréquence inconnue: ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles) ont été rapportés durant la surveillance postmarketing d'Efracea.

Les événements indésirables suivants ont été observés chez les patients recevant des tétracyclines :

Infections et infestations

Très rare: Candidose anogénitale

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Rare: Thrombocytopénie, neutropénie, éosinophilie

Très rare: Anémie hémolytique

Affections du système immunitaire

Rare : Réactions d'hypersensibilité, y compris anaphylaxie

On a également rapporté: Purpura anaphylactoïde

Affections endocriniennes

Très rare: Une coloration brun-noir de la thyroïde à l'examen microscopique a été rapportée en cas de traitement à long terme par des tétracyclines. Le fonctionnement de la thyroïde est cependant normal.

Affections du système nerveux

Rare: Hypertension intracrânienne bénigne

Très rare: Bombement de la fontanelle chez des nourrissons

En cas de signes indiquant une hypertension intracrânienne, il faut interrompre le traitement. Ces réactions indésirables ont rapidement disparu à l'arrêt du traitement.

Affections cardiaques

Rare: Péricardite

Affections gastro-intestinales

Rare: Nausées, vomissements, diarrhée, anorexie

Très rare: Glossite, dysphagie, entérocolite. Des cas d'œsophagite et d'ulcère œsophagien ont été rapportés le plus fréquemment chez des patients ayant absorbé le médicament sous forme d'hyclate et en gélules. La plupart de ces patients avaient pris le médicament immédiatement avant le coucher.

Affections hépatobiliaires

Rare: Hépatotoxicité

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare: Éruptions maculopapuleuse et érythémateuses, photosensibilité cutanée, urticaire

Très rare: Dermate exfoliative, œdème angioneurotique

Indéterminé : Photo-onycholyse

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très rare: Exacerbation d'un lupus érythémateux systémique

Affections du rein et des voies urinaires

Rare: Augmentation du taux d'urée sanguine.

La survenue d'effets indésirables typiques aux médicaments appartenant au groupe des tétracyclines est moins probable lors de l'utilisation d'Efracea étant donné le dosage plus faible et les concentrations plasmatiques relativement basses. Cependant, le clinicien doit être averti de la survenue possible d'événements indésirables et doit surveiller les patients en conséquence.

Les événements indésirables suivants ont été observés chez les patients recevant la doxycycline :

Affections du système immunitaire

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

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

Belgique:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9. Surdosage

Symptômes

Jusqu'à présent aucune toxicité aiguë significative n'a été décrite en cas de prise orale unique de doxycycline représentant plusieurs fois la dose thérapeutique. Toutefois, en cas de surdosage, il existe un risque d'altération parenchymateuse hépatique et rénale et de pancréatite.

Traitement

La posologie usuelle d'Efracea est inférieure à la moitié de la posologie usuelle de doxycycline dans le traitement antibiotique. C'est pourquoi, les cliniciens doivent garder à l'esprit que de nombreux cas de surdosage entraînent des concentrations sériques de doxycycline qui restent dans la fourchette thérapeutique pour le traitement antimicrobien, pour laquelle il existe un grand nombre de données appuyant la sécurité de ce médicament. Dans de tels cas, une période d'observation est recommandée. En cas de surdosage significatif, le traitement par doxycycline doit être arrêté immédiatement et des mesures de traitement symptomatique doivent être entreprises en conséquence.

La résorption de la doxycycline non encore absorbée dans les voies digestives, doit être limitée par la formation de chélates non résorbables, au moyen de l'administration d'antiacides à base de magnésium ou de calcium. Un lavage d'estomac doit être envisagé.

La dialyse n'influence pas la demi-vie sérique de la doxycycline. Elle ne serait donc pas utile pour le traitement des cas de surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Antibactériens à usage systémique, Tétracyclines
Code ATC: J01AA02.

Mécanisme d'action:

La physiopathologie des lésions inflammatoires de la rosacée, est en partie une manifestation relevant d'un processus à médiation neutrophilique. La doxycycline a démontré une capacité d'inhibition de l'activité neutrophilique, ainsi que de plusieurs réactions pro-inflammatoires, y compris celles associées à la phospholipase A₂, au monoxyde d'azote endogène et à l'interleukine 6. La signification clinique de ces données est inconnue.

Effets pharmacodynamiques

La concentration plasmatique de doxycycline après administration d'Efracea est très inférieure au taux requis pour inhiber les microorganismes fréquemment associés avec les maladies bactériennes.

Les études microbiologiques *in vivo* utilisant une exposition identique à la substance active pendant 6 à 18 mois n'ont démontré aucun effet sur la flore bactérienne dominante prélevée au niveau de la cavité buccale, de la peau, du tube digestif, et du vagin. Cependant, en cas d'utilisation à long terme d'Efracea, on ne peut exclure l'émergence de bactéries intestinales résistantes, telles que les entérobactériacées et les entérocoques, ainsi qu'un accroissement de la résistance des gènes.

Efficacité et sécurité clinique

Efracea a été étudié dans deux études pivotales randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, d'une durée de 16 semaines sur 537 patients atteints de rosacée (présentant 10 à 40 papules et pustules et deux nodules ou moins). Dans ces deux études, la réduction moyenne du nombre total de lésions inflammatoires a été significativement supérieure dans le groupe Efracea, par rapport au groupe placebo :

Tableau 2 - Changements moyens du nombre total de lésions inflammatoires entre la période d'inclusion et la Semaine 16 :

	Etude 1		Etude 2	
	Efracea 40 mg (N = 127)	Placebo (N = 124)	Efracea 40 mg (N = 142)	Placebo (N = 144)
Changement moyen (ET) à partir de l'inclusion	-11,8 (9,8)	-5,9 (13,9)	-9,5 (9,6)	-4,3 (11,6)
Différence moyenne entre les groupes (limites de confiance à 95 %)	-5,9 (-8,9, -2,9)		-5,2 (-7,7, -2,7)	
p-value*	0,0001		< 0,0001	

*p-value de la différence entre les traitements en fonction des changements par rapport à l'inclusion (analyse ANOVA)

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La doxycycline est presque complètement absorbée après administration orale. Après administration orale d'Efracea, la moyenne des concentrations plasmatiques maximales était de 510 ng/mL après dose unique et de 600 ng/mL à l'état d'équilibre (Jour 7). Les pics plasmatiques ont généralement été atteints après 2 à 3 heures suivant l'administration. La prise concomitante d'un repas riche graisse et en protéine, dont des produits laitiers, a conduit à une diminution de la biodisponibilité (ASC) de la doxycycline contenue dans Efracea d'environ 20 % et à une réduction de la concentration plasmatique maximale d'environ 43 %.

Distribution

La doxycycline se lie à raison de plus de 90 % aux protéines plasmatiques et son volume de distribution apparent est de 50 L.

Biotransformation

Les principales voies métaboliques de la doxycycline n'ont toujours pas été identifiées, mais les inducteurs enzymatiques diminuent la demi-vie de la doxycycline.

Élimination

La doxycycline est éliminée sous forme inchangée dans l'urine et les fèces. De 40 % à 60 % de la dose administrée peuvent être retrouvés dans l'urine en 92 heures, et environ 30 % sont retrouvés dans les fèces. La demi-vie terminale de la doxycycline après administration d'Efracea a été d'environ 21 heures après dose unique et d'environ 23 heures à l'état d'équilibre.

Autres populations particulières

La demi-vie de la doxycycline n'est pas significativement modifiée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. La doxycycline n'est pas éliminée de manière importante par l'hémodialyse.

On ne dispose pas d'informations sur la pharmacocinétique de la doxycycline chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Traitement par des capsules à libération modifiée de doxycycline 40 mg plus l'ivermectine

L'étude ANSWER a évalué l'efficacité relative des capsules à libération modifiée de doxycycline 40 mg (DMR) en association avec ivermectine (IVM) versus IVM plus un placebo pour DMR (PBO) dans le traitement de la rosacée sévère. Il s'agissait d'une étude randomisée, aveugle à l'investigateur, contrôlée en groupe parallèle de 12 semaines portant sur 273 sujets masculins et féminins âgés de 18 ans et plus avec 20 à 70 lésions inflammatoires (papules et pustules) sur le visage et un score d'évaluation globale de l'investigateur de base (IGA) de 4.

Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de variation par rapport au départ du nombre de lésions inflammatoires en semaine 12. Un pourcentage moyen significativement plus élevé de réduction du nombre de lésions inflammatoires a été observé pour IVM + DMR par rapport à IVM + PBO (moyenne ± écart type: -80,29 ± 21,65% vs -73,56 ± 30,52%; p = 0,032).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les effets indésirables observés au cours des études en administration répétée chez l'animal comportent une hyperpigmentation de la thyroïde et une dégénérescence tubulaire rénale. Ces effets ont été observés à des expositions comprises entre 1,5 à 2 fois celles observées chez l'homme à la dose d'Efracea proposée. On ignore encore la pertinence clinique de ces données.

La doxycycline n'a démontré aucun effet mutagène, ni aucun signe convaincant d'un effet clastogène. Au cours d'une étude de carcinogénicité chez le rat, il a été observé une augmentation du nombre de tumeurs bénignes de la glande mammaire (fibroadénome), de l'utérus (polype) et de la thyroïde (adénome à cellules C) chez les femelles traitées.

Chez le rat, des doses de 50 mg/kg/jour de doxycycline ont entraîné une diminution de la vitesse linéaire des spermatozoïdes, ce qui n'a pas affecté la fertilité des mâles ou des femelles ni la morphologie des spermatozoïdes. À cette dose, l'exposition systémique des rats a probablement été d'environ 4 fois celle observée à la dose d'Efracea recommandée chez l'homme. La fertilité et les performances de reproduction ont été altérées aux doses supérieures à 50 mg/kg/jour chez le rat. Une étude de toxicité péri- et post-natale chez le

rat n'a révélé aucun effet significatif aux doses thérapeutiques pertinentes. La doxycycline traverse la barrière placentaire et les données issues de la littérature indiquent que les tétracyclines peuvent entraîner des effets toxiques sur le fœtus en développement.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Enveloppe de la gélule:

Gélatine
Oxyde de fer noir
Oxyde de fer rouge
Oxyde de fer jaune
Dioxyde de titane

Encres d'impression:

Shellac
Propylène glycol
Oxyde de fer noir
Laque d'aluminium-indigotine (carmin d'indigo)
Laque d'aluminium rouge Allura AC (E129)
Laque d'aluminium bleu brillant FCF
Laque d'aluminium D&C jaune n°10

Contenu de la gélule:

Hypromellose
Copolymère d'acide méthacrylique-acrylate d'éthyl (1:1)
Citrate triéthyl
Talc
Hypromellose
Dioxyde de titane, Macrogol 400, Oxyde de fer jaune, Oxyde de fer rouge
Polysorbate 80
Sphères de sucre (amidon de maïs, sucrose).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette aluminium/PVC/Aclar.

56 gélules sous 4 plaquettes thermosoudées de 14 gélules chacune.
28 gélules sous 2 plaquettes thermosoudées de 14 gélules chacune.
14 gélules sous 1 plaquette thermosoudée de 14 gélules

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Galderma Benelux B.V.
Gravinnen van Nassauboulevard 91
4811 BN Breda
Pays-Bas

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE391133

Luxembourg: 2009080003

- 0657166: 14 gélules à libération modifiée
- 0524612: 28 gélules à libération modifiée
- 0523288: 56 gélules à libération modifiée

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

Date de première autorisation : 23 octobre 2010

Date de renouvellement de l'autorisation : 25 Octobre 2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

La dernière date à laquelle ce RCP a été approuvée est 05/2024.