

THERAPEUTIC CLASSIFICATION
Antimicrobial Agent for Periodontitis

ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

ATRIDOX® controlled-release doxycycline gel is a subgingival controlled-release product containing doxycycline. Doxycycline is a semi-synthetic tetracycline¹. It is bacteriostatic and inhibits bacterial protein synthesis due to the disruption of transfer and messenger RNA at ribosomal sites¹. Doxycycline has a broad-spectrum of antimicrobial activity against gram-positive and gram-negative aerobic and anaerobic bacteria, spirochetes, and mycoplasma. *In vitro* testing has shown that periodontal pathogens such as *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, and *Fusobacterium nucleatum* are susceptible to ≤ 6.0 µg/mL doxycycline².

ATRIDOX® delivers doxycycline directly to the periodontal pocket over an extended period. It is a flowable, bioabsorbable liquid which solidifies upon contact with aqueous fluids in the periodontal pocket, resulting in a controlled-release delivery system for the incorporated doxycycline, with gain in attachment level, reduction in probing depth and reduction in bleeding on probing between Baseline and Month 9 in clinical studies.

Pharmacokinetics

In clinical pharmacokinetic studies, doxycycline concentrations in gingival crevicular fluid (GCF) peaked (approx. 1500 µg/mL) two hours following treatment with ATRIDOX®. Levels remained above 1000 µg/mL through 18 hours, when they began to gradually decline to 140 µg/mL at Day 7. Local levels of doxycycline remained well above the minimum inhibitory concentration (MIC₉₀) for periodontal pathogens (≤ 6.0 g/mL)³ for seven days post-treatment. In comparison, subjects receiving oral doxycycline had peak GCF levels of 2.5 µg/mL at 12 hours following the initial oral dosing, with levels declining to 0.2 µg/mL by Day 7. High variability was observed for doxycycline levels in GCF for both oral and ATRIDOX® treatment groups. In comparison with administration of oral doxycycline, treatment with ATRIDOX® resulted in 1) initial local GCF levels approximately 600 times greater than those achieved with oral doxycycline, and 2) seven day local GCF levels that were approximately 740 times the levels achieved in GCF after seven days of oral doxycycline.

Following use of ATRIDOX®, the maximum doxycycline concentration in the saliva two hours post-treatment was 4.05 µg/mL. This decreased to 0.36 µg/mL by Day 7. The concentration of doxycycline in serum following treatment with the ATRIDOX® product never exceeded 0.1 µg/mL. Extremely high levels of drug available at the periodontal site, relatively low levels in the saliva and extremely low levels in serum indicate that this is a suitable method of delivering doxycycline hyclate into periodontal pockets.

INDICATIONS AND USAGE

ATRIDOX® controlled-release doxycycline gel is indicated for use in the treatment of chronic adult periodontitis for gain in clinical attachment, reduction in probing depth, and reduction in bleeding on probing.

CONTRAINDICATIONS

ATRIDOX® controlled-release doxycycline gel should not be used in patients who are hypersensitive to any drug in the tetracycline class.

ATRIDOX® should not be used during tooth development (second half of pregnancy, infancy and childhood to age of twelve years).

ATRIDOX® should not be given to pregnant patients or nursing mothers.

WARNINGS

THE USE OF DRUGS OF THE TETRACYCLINE CLASS DURING TOOTH DEVELOPMENT (SECOND HALF OF PREGNANCY, INFANCY, AND CHILDHOOD TO TWELVE YEARS) MAY CAUSE PERMANENT DISCOLOURATION OF THE TEETH. This adverse reaction is more common during long-term use of the drugs, but has been observed following repeated short-term courses. Enamel hypoplasia has also been reported. ATRIDOX®, THEREFORE, SHOULD NOT BE USED IN THIS AGE GROUP, OR IN PREGNANT WOMEN. (See **CONTRAINDICATIONS** Section.)

Results of animal studies indicate that tetracyclines cross the placenta, are found in fetal tissues, and can have toxic effects on the developing fetus (often related to skeletal development). Evidence of embryotoxicity has also been observed in animals treated early in pregnancy.

Photosensitivity manifested by an exaggerated sunburn reaction has been observed in some individuals taking doxycycline or other tetracyclines. Patients apt to be exposed to direct sunlight or ultraviolet light should be advised that this reaction can occur with tetracycline drugs. Treatment should be discontinued at the first sign of cutaneous erythema.

Accumulation of tetracyclines has been associated with renal failure. These effects have not been studied in the low plasma concentrations associated with ATRIDOX® controlled-release doxycycline gel.

ATRIDOX® has not been clinically tested in pregnant women.

ATRIDOX® has not been clinically evaluated in patients with conditions involving extremely severe periodontal defects with very little remaining periodontium.

ATRIDOX® has not been clinically tested in regenerating alveolar bone, either in preparation for or in conjunction with placement of endosseous (dental) implants or in treatment of failing implants.

ATRIDOX® has not been clinically tested in immunocompromised patients, such as patients immunocompromised by diabetes, chemotherapy, radiation therapy or HIV infection.

As with other antibiotic preparations, ATRIDOX® therapy may result in overgrowth of nonsusceptible organisms, including fungi.¹ ATRIDOX® should be used with caution in patients with a history of or predisposition to oral candidiasis.

The safety and effectiveness of ATRIDOX® have not been established for the treatment of periodontitis in patients with coexistent oral candidiasis.

Use of antibiotic preparations may result in the development of resistant bacteria. The effects of prolonged ATRIDOX® treatment for periods greater than nine months have not been studied.

Avoid excessive sunlight or artificial ultraviolet light while receiving doxycycline.

Use in Pregnancy

Administration of tetracycline during pregnancy may cause permanent discolouration of the teeth of offspring. Animal studies indicate that tetracyclines can cause retardation of fetal skeletal development. Animal reproduction studies have not been conducted with ATRIDOX®. Also, it is unknown whether ATRIDOX® can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or affects reproductive capacity. ATRIDOX® should not be given to a pregnant woman.

Use in Nursing Mothers

Tetracyclines appear in breast milk following oral administration. It is unknown whether doxycycline is excreted in human milk following use of ATRIDOX®. Because of doxycycline's potential for serious adverse reactions in nursing infants, ATRIDOX® should not be used in nursing mothers.

Use in Children

The safety and effectiveness of ATRIDOX® in pediatric patients have not been established. Oral doses of doxycycline in children up to age 8 years have caused permanent discolouration of teeth. (See also **CONTRAINDICATIONS**.)

Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Animal studies (to evaluate carcinogenic potential, mutagenic potential or effects on fertility) for ATRIDOX® have not been performed. However, there has been evidence of oncogenic activity in rats in studies with the related antibiotics, oxytetracycline (adrenal and pituitary tumors), and minocycline (thyroid tumors). Likewise, although mutagenicity studies of doxycycline have not been conducted, positive results in *in vitro* mammalian cell assays have been reported for related antibiotics (tetracycline, oxytetracycline). Doxycycline administered orally at dosage levels as high as 250 mg/kg/day had no apparent effect on the fertility of female rats. Effect on male fertility has not been studied.

PRECAUTIONS

Drug Interactions

Tetracyclines may potentiate the effects of oral anticoagulants. These effects have not been studied in the low plasma concentrations associated with ATRIDOX® controlled-release doxycycline gel.

Concurrent use of methoxyflurane anesthesia and tetracyclines has been reported to seriously impair renal function, leading in some cases to death. These effects have not been studied in the low plasma concentrations associated with ATRIDOX® controlled-release doxycycline gel.

Doxycycline may decrease the effectiveness of birth control pills.

Information to the Patient

Avoid mechanical oral hygiene procedures (i.e. tooth brushing, flossing) on any treated area for seven days.

Avoid excessive sunlight or artificial ultraviolet light while receiving doxycycline.

Doxycycline may decrease the effectiveness of birth control pills.

ADVERSE REACTIONS

ATRIDOX® controlled-release doxycycline gel demonstrates a benign safety profile with no increased risk of untoward or serious adverse events beyond those associated with standard periodontal treatments. In two controlled, multi-centre, parallel-design, nine-month clinical trials, treatment-related adverse events generally did not significantly differ among patients treated with ATRIDOX®, scaling and root planing, oral hygiene, or placebo.

In eleven clinical trials with a total of 1827 patients, two patients in the placebo group reported adverse events consistent with a localized allergic response. This represents a 0.2% incidence rate (incidence includes total number of ATRIDOX® and placebo patients, n = 1022), indicating that patients had a very low risk for an allergic response following the use of ATRIDOX®. Table 1 lists the incidence of treatment-emergent adverse events from all-causalities, across all treatment groups, occurring in ≥ 1% of subjects in Phase 3 clinical investigations.

Table 1: Treatment-Emergent Adverse Events from All-Causalities (occurring in ≥ 1% of subjects in Phase 3 clinical investigations)

Body System Verbatim Terms	Doxycycline n=609	Vehicle n=413	OH n=204	SRP n=210
Circulatory				
High blood pressure	1.6%	0.2%	0.0%	0.0%
Digestive				
Gum discomfort, pain or soreness; loss of attachment; increased pocket depth	18.1%	23.0%	20.1%	21.0%
Toothache, pressure sensitivity	14.3%	14.3%	10.3%	18.1%
Periodontal abscess, exudate, infection, drainage, extreme mobility, suppuration	9.9%	10.9%	10.3%	8.6%
Thermal tooth sensitivity	7.7%	8.5%	4.4%	6.7%
Gum inflammation, swelling, sensitivity	4.1%	5.8%	5.4%	5.7%
Soft tissue erythema, sore mouth, unspecified pain	4.3%	5.3%	2.7%	6.2%
Indigestion, upset stomach, stomachache	3.6%	4.1%	2.9%	3.8%
Diarrhea	3.3%	2.4%	1.0%	1.0%
Tooth mobility, bone loss	2.0%	0.7%	0.5%	2.4%
Periapical abscess, lesion	1.5%	1.9%	1.0%	0.5%
Aphthous ulcer, canker sores	0.7%	1.7%	1.0%	1.4%
Fistula	0.8%	1.5%	1.5%	1.0%
Endodontic abscess, pulpitis	1.5%	1.5%	0.0%	0.5%
Jaw pain	1.1%	0.5%	1.0%	1.9%
Tooth loss	0.8%	1.5%	1.5%	0.0%
Bleeding gums	1.0%	0.7%	0.0%	2.4%
Genitourinary				
Premenstrual tension syndrome	4.4%	3.1%	2.5%	3.3%
Ill-Defined Conditions				
Headache	27.3%	28.1%	23.5%	23.8%
Cough	3.6%	6.1%	2.9%	2.4%
Sleeplessness	3.4%	1.5%	2.0%	2.9%
Body aches, soreness	1.6%	1.2%	1.5%	1.4%
Nausea and vomiting	1.8%	0.7%	2.5%	0.5%
Fever	1.0%	1.9%	1.0%	1.9%
Injury & Poisoning				
Broken tooth	5.1%	4.1%	4.9%	5.7%
Mental				
Tension headache	1.8%	0.7%	0.0%	1.0%
Musculoskeletal				
Muscle aches	6.4%	4.6%	4.9%	3.3%
Backache	3.6%	5.3%	2.5%	6.2%
Pain in arms or legs	1.5%	2.2%	2.0%	2.4%
Lower back pain	1.6%	1.7%	0.5%	2.9%
Neck pain	1.3%	1.7%	1.0%	1.9%
Shoulder pain	1.0%	1.0%	1.5%	1.0%
Nervous System				
Ear infection	1.6%	1.9%	2.0%	0.0%
Respiratory				
Common cold	25.5%	25.2%	18.1%	16.7%
Flu, respiratory	6.1%	9.0%	3.9%	6.7%
Stuffy head, post nasal drip, congestion	5.6%	7.7%	2.9%	4.8%
Sore throat	5.7%	6.5%	2.0%	3.3%
Sinus infection	5.3%	2.7%	1.0%	1.9%
Flu	2.8%	2.9%	2.9%	3.3%
Bronchitis	2.3%	1.9%	1.5%	1.0%
Allergies	1.0%	1.0%	1.0%	1.9%
Skin & Subcutaneous Tissue				
Skin infection or inflammation	1.3%	1.0%	1.0%	1.0%

SYMPTOMS AND TREATMENT OF OVERDOSAGE

For management of suspected drug overdose (oral ingestion), please contact the regional poison control centre.
--

Overdose with ATRIDOX® is unlikely due to the small dose of doxycycline, extremely low serum doxycycline levels, and professional placement of ATRIDOX®. There have been no overdoses in ATRIDOX® clinical trials.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Preparation for Use

1. Remove the trayed product from refrigeration at least 15 minutes prior to mixing.

2. Couple Syringe A (liquid delivery system) and Syringe B (drug powder).

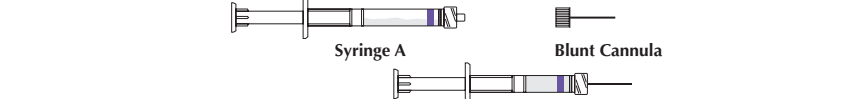


3. Inject the contents of **Syringe A** (indicated by purple stripe) into **Syringe B** (liquid into powder) and then push the contents back into **Syringe A**. This entire operation is one mixing cycle.

4. Complete **100** mixing cycles at a pace of one cycle per second using brisk strokes.

5. The contents will be in **Syringe A** (indicated by purple stripe). Hold the coupled syringes vertically with **Syringe A** at the bottom. Pull back on the **Syringe A** plunger and allow the contents to flow down the barrel for several seconds.

6. Uncouple the two syringes and attach the blunt cannula to **Syringe A**.



Product is now ready for application.

ATRIDOX® requires no local anesthesia for placement. Bend the cannula to resemble a periodontal probe and explore the periodontal pocket in a manner similar to periodontal probing. Keeping the cannula tip near the base of the pocket, express the product into the pocket until the formulation reaches the top of the gingival margin. Withdraw the cannula tip from the pocket. To separate the tip from the formulation, turn the tip of the cannula towards the tooth, press the tip against the tooth surface and pinch the string of formulation from the tip of the cannula. Variations on this technique may be needed to achieve separation between ATRIDOX® and the cannula.

If desired, use an appropriate dental instrument to pack ATRIDOX® into the pocket. Dip the edge of the instrument in water before packing to help keep ATRIDOX® from sticking to the instrument and help speed coagulation of ATRIDOX®. A few drops of water dripped onto the surface of ATRIDOX® once in the pocket may also aid in coagulation. If necessary, add more ATRIDOX® product as described and pack it into pocket until the pocket is full.

ATRIDOX® may be re-applied four months after initial application, or as needed.

For complete product information, the Product Monograph is available on request.

PHARMACEUTICAL INFORMATION

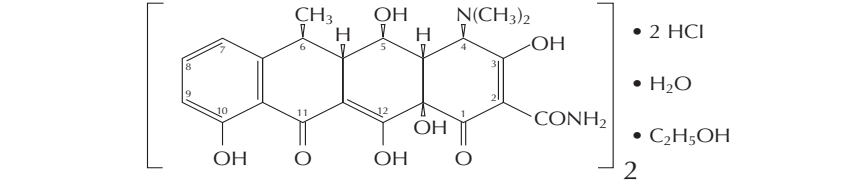
Common Name

Doxycycline Hyclate controlled-release gel

Chemical Name

[4S-(4α,4aα,5α,5aα,6α,12aα)]-4-(Dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,5,10,12,-12a-pentahydroxy-6-methyl-1,11-dioxo-2-naphthacencarboxamide monohydrate

Structural Formula



Molecular Formula

(C₂₂H₂₄N₂O₈•HCl)₂•C₂H₆O•H₂O

Molecular Weight

The molecular weight of Doxycycline (C₂₂H₂₄N₂O₈) is 444.45. The molecular weight of Doxycycline Hyclate is 1025.89.

Description

Doxycycline hyclate is a light yellow, crystalline powder that is soluble in water. It is an amphoteric substance, like all tetracyclines, with 3 acid groups of respective pK_s 3.4, 7.7, 9.7 and an isoelectric point at pH of 5.6, where the molecule is most lipophilic.

Composition

The dosage form consists of USP grade doxycycline hyclate in Syringe B and the ATRIGEL® Delivery System which is a bioabsorbable, flowable polymeric formulation composed of 63.3% *N*-methyl-2-pyrrolidone (NMP) and 36.7% poly(DL-lactide) (PLA) in Syringe A.

Storage Recommendations

Store at 2–8 °C (36–46 °F). After product constitution, the product can be stored at room temperature up to three days between 15–30 °C.

AVAILABILITY OF DOSAGE FORMS

Dosage Form and Strength

ATRIDOX® controlled-release doxycycline gel is a controlled-release dosage form applied topically (subgingivally) into periodontal pockets for the treatment of periodontal disease. Since the amount of product applied is dependent upon the morphology and number of periodontal pockets treated, ATRIDOX® is considered a variable-dose unit dependent on these factors.

The final blended product is 500 mg of formulation containing doxycycline hyclate equivalent to 44 mg doxycycline (8.8% w/w). It contains sufficient material to treat between 10 and 12 sites with pocket depths averaging 6 mm.

ATRIDOX® is supplied in a two-syringe set with doxycycline hyclate in a female Luer-Lok™ coupling syringe (Syringe B) and the ATRIGEL® Delivery System in a male Luer-Lok™ coupling syringe (Syringe A). The clinician constitutes the product prior to use.

Container

The ATRIDOX® product is available as a tray containing a doxycycline hyclate syringe (Syringe B) (50 mg), an ATRIGEL® Delivery System syringe (Syringe A) (450 mg), and a blunt-ended cannula.

Each ATRIDOX® product syringe system is intended for use in only one patient. Do not use if tray has been previously opened or damaged.

The ATRIDOX® product is produced under one or more of the following patents and pending patents: Canadian Patent 1 340 694 corresponding to U.S. Patents B1 4 938 763 and 5 278 201 and Canadian Patent Application 2 079 831 corresponding to U.S. Patent 5 324 519 and U.S. Patents 5 077 049, 5 739 176 and 5 733 950.

Manufactured by:	Distributed by:
TOLMAR Inc.	PHARMASCIENCE INC.
701 Centre Avenue	Montreal, CANADA
Fort Collins, CO 80526	H4P 2T4
USA	

ATRIDOX® is a registered trademark of TOLMAR Inc.
ATRIGEL® is a registered trademark of TOLMAR Therapeutics, Inc.

Date: September 2009

REFERENCES

1. Stratton CW, Lorian V. Mechanisms of action for antimicrobial agents: general principles and mechanisms for selected classes of antibiotics. *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 4th edition, Williams and Wilkins, Baltimore MD, 1996.

2. Slots J, Rams TE. Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages. *J Clin Periodontol* 1990; 17:479-493.

3. Haffajee AD, Socransky SS, Dzink JL, et al. Clinical, microbiological and immunological features of subjects with refractory periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1988 15:390-398.

44486 Rev. 0 01/10
7890-V3



PHARMASCIENCE INC.
Montreal, CANADA H4P 2T4

A T R I D O X®

Doxycycline Hyclate
Controlled Release Gel

contains 8.8% w/w Doxycycline (as Hyclate) in ATRIGEL® Delivery System Therapeutic Classification Antimicrobial Agent for Periodontitis

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Agent antimicrobien contre la parodontite

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le gel de doxycycline ATRIDOX® à libération contrôlée est un produit à libération contrôlée pour administration sous-gingivale contenant de la doxycycline. La doxycycline est une tétracycline semi-synthétique1. Elle est bactériostatique et inhibe la synthèse des protéines bactériennes en raison de la perturbation du RNA de transfert et messager aux sites ribosomaux1. La doxycycline possède une activité antimicrobienne à large spectre contre les bactéries aérobies et anaérobies, gram-positives et gram-négatives, les spirochètes et le mycoplasma. Les tests *in vitro* ont démontré que les pathogènes parodontaux comme l'*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, le *Porphyromonas gingivalis*, le *Prevotella intermedia*, le *Campylobacter rectus* et le *Fusobacterium nucleatum* sont sensibles à ≤ 6,0 µg/mL de doxycycline².

ATRIDOX® dépose la doxycycline directement dans la poche parodontale sur une période prolongée. C’est un fluide bioabsorbable qui se solidifie au contact avec les fluides aqueux contenus dans la poche parodontale, d’où un système à libération contrôlée pour la doxycycline incorporée, avec un gain du niveau d’attache, une réduction de la profondeur du sondage et une réduction du saignement au moment de l’introduction de la sonde entre la ligne de base et le 9^e mois lors des études cliniques.

Pharmacocinétique

Au cours d’analyses pharmacocinétiques cliniques, les concentrations de doxycycline dans le fluide parodontal des gencives (GCF) ont atteint leur maximum (environ 1500 µg/mL) deux heures après le traitement avec ATRIDOX®. Les taux sont restés à plus de 1000 µg/mL pendant 18 heures, après quoi ils ont commencé à baisser graduellement à 140 µg/mL le 7^e jour. Les taux locaux de doxycycline sont donc restés supérieurs à la concentration inhibitrice minimale (MIC₅₀) pour les pathogènes parodontaux (≤ 6,0 µg/mL) pendant sept jours après le traitement. En comparaison, les sujets recevant de la doxycycline par voie orale avaient des taux de GCF de 2,5 µg/mL 12 heures après l’administration initiale de la dose orale, avec des taux baissant jusqu’à 0,2 µg/mL au 7^e jour. On a observé une grande variabilité pour les taux de doxycycline dans le GCF à la fois chez les groupes recevant le traitement par voie orale et ceux recevant le traitement ATRIDOX®. En comparaison avec l’administration de la doxycycline par voie orale, le traitement avec ATRIDOX® s’est traduit par : 1) des taux locaux initiaux de GCF environ 600 fois plus élevés que ceux obtenus avec la doxycycline administrée par voie orale, et 2) des taux locaux de GCF, au bout de sept jours, qui étaient d’environ 740 fois supérieurs à ceux atteints dans le GCF après sept jours d’administration de la doxycycline par voie orale.

Après l’utilisation d’ATRIDOX®, la concentration maximale de doxycycline dans la salive deux heures après le traitement était de 4,05 µg/mL. Cette concentration a baissé à 0,36 µg/mL au 7^e jour. La concentration de doxycycline dans le sérum après le traitement avec ATRIDOX® n’a jamais dépassé 0,1 µg/mL. Des taux extrêmement élevés du médicament disponibles au site parodontal, des taux relativement bas dans la salive et à des taux extrêmement bas dans le sérum indiquent qu’il s’agit là d’un mode d’administration approprié de l’hyclate de doxycycline dans les poches parodontales.

INDICATIONS ET UTILISATION

Le gel de doxycycline ATRIDOX® à libération contrôlée est indiqué pour le traitement de la parodontite chronique chez l’adulte pour réaliser un gain de l’attache clinique, une réduction de la profondeur du sondage et une réduction du saignement au moment de l’introduction de la sonde.

CONTRE-INDICATIONS

Le gel de doxycycline ATRIDOX® à libération contrôlée ne doit pas être administré à des patients qui sont hypersensibles à tout médicament de la catégorie des tétracyclines.

ATRIDOX® ne doit pas être utilisé pendant le développement des dents (seconde moitié de la grossesse, chez les bébés et les enfants jusqu’à l’âge de douze ans).

ATRIDOX® ne doit pas être administré aux patientes enceintes ni aux mères qui allaitent.

MISES EN GARDE

L’ADMINISTRATION D’UN MÉDICAMENT DU TYPE DE LA TÉTRACYCLINE PENDANT LE DÉVELOPPEMENT DES DENTS (SECONDE MOITIÉ DE LA GROSSESSE, AINSI QUE CHEZ LES ENFANTS JUSQU’À L’ÂGE DE DOUZE ANS) PEUT CAUSER UNE ALTÉRATION PERMANENTE DE LA COULEUR DES DENTS. Cette réaction indésirable est plus courante en cas d’administration de ces médicaments à long terme, mais a été observée après des traitements répétés de courte durée. On a également signalée une hypoplasie de l’émail. ATRIDOX® NE DOIT DONC PAS ÊTRE UTILISÉ DANS CE GROUPE D’ÂGE NI CHEZ LES FEMMES ENCEINTES. (Voir la section **CONTRE-INDICATIONS**.)

Les résultats des études effectuées chez les animaux indiquent que les tétracyclines traversent le placenta, qu’on les trouve dans les tissus du fœtus et qu’elles peuvent avoir des effets toxiques sur le fœtus en cours de développement (souvent apparentés au développement du squelette). On a également observé des signes d’embryotoxicité chez les animaux traités au début de la gestation.

On a observé chez certaines personnes qui prennent de la doxycycline ou d’autres tétracyclines, une photosensibilité qui se manifeste par une réaction exagérée aux coups de soleil. Les patients qui risquent d’être exposés à la lumière directe du soleil ou à la lumière ultraviolette doivent être prévenus que cette réaction peut se produire avec les médicaments du type tétracycline. Il faut cesser le traitement dès le premier signe d’érythème cutané.

Les accumulations de tétracyclines ont été associées à l’insuffisance rénale. Ces effets n’ont pas été étudiés aux faibles concentrations plasmatiques associées au gel de doxycycline ATRIDOX® à libération contrôlée.

ATRIDOX® n’a pas fait l’objet d’essais cliniques chez les femmes enceintes.

ATRIDOX® n’a pas fait l’objet d’une évaluation clinique chez les patients dont l’état comporte des défauts parodontaux extrêmement sévères, avec très peu de parodontie restant.

ATRIDOX® n’a pas fait l’objet d’essais cliniques dans la régénération de l’os alvéolaire, ni dans la préparation d’implants endo-osseux (dentaires), ni en conjonction avec leur mise en place, ni dans le traitement des implants qui n’ont pas pris.

ATRIDOX® n’a pas fait l’objet d’une évaluation clinique chez des patients dont le système immunitaire est compromis, par le diabète, la chimiothérapie, la radiothérapie ou l’infection par le VIH.

Comme c’est le cas avec d’autres préparations antibiotiques, le traitement avec ATRIDOX® peut se traduire par une croissance excessive d’organismes non sensibles, y compris des champignons1. ATRIDOX® doit être administré avec précaution aux patients qui ont des antécédents de candidose buccale ou qui y sont prédisposés.

L’innocuité et l’efficacité du produit ATRIDOX® n’ont pas été établies pour le traitement de la parodontite chez les patients qui présentent également une candidose buccale.

L’utilisation de préparations antibiotiques peut aboutir au développement de bactéries résistantes. Les effets du traitement prolongé avec ATRIDOX® pendant des périodes de plus de neuf mois n’ont pas été étudiés.

Éviter la lumière excessive du soleil ou la lumière ultraviolette artificielle pendant l’administration de la doxycycline.

Grossesse

L’administration d’une tétracycline pendant la grossesse peut causer une altération permanente de la couleur des dents des enfants. D’après les études effectuées sur des animaux, les tétracyclines peuvent retarder le développement squelettique du fœtus. On n’a pas effectué d’études sur la reproduction chez les animaux pour ATRIDOX®. On ignore aussi si ATRIDOX® peut nuire au fœtus lorsqu’il est administré à une femme enceinte ou s’il affecte la capacité de reproduction. ATRIDOX® ne doit pas être donné à une femme enceinte.

Allaitement

Les tétracyclines apparaissent dans le lait maternel après l’administration par voie orale, mais on ignore si la doxycycline est excrétée dans le lait maternel après l’administration d’ATRIDOX®. Étant donné le potentiel de réactions indésirables graves à la doxycycline chez les bébés nourris au sein, ATRIDOX® ne doit pas être administré à des mères qui allaitent.

Pédiatrie

L’innocuité et l’efficacité d’ATRIDOX® en pédiatrie n’ont pas été établies. Les doses de doxycycline administrées par voie orale à des enfants jusqu’à l’âge de 8 ans ont causé une altération permanente de la couleur des dents. (Voir également **CONTRE-INDICATIONS**.)

Carcinogèse, mutagenèse, altération de la fécondité

Des études effectuées sur des animaux (pour évaluer le potentiel carcinogène, le potentiel mutagène ou les effets sur la fécondité) n’ont pas été effectuées pour ATRIDOX®. Cependant, on possède des preuves d’activité oncogène chez des rats au cours d’études avec les antibiotiques apparentés, l’oxytétracycline (tumeurs des glandes surrénales et pituitaires) et la minocycline (tumeurs de la thyroïde). De même, même si les études de mutagénéicité de la doxycycline n’ont pas été effectuées, des résultats positifs obtenus lors des essais de cellules de mammifères *in vitro* ont été signalés pour des antibiotiques apparentés (tétracycline, oxytétracycline). L’administration par voie orale de la doxycycline à des taux posologiques allant jusqu’à 250 mg/kg/jour n’a eu aucun effet apparent sur la fécondité des rats femelles. L’effet sur la fécondité des mâles n’a pas été étudié.

PRÉCAUTIONS

Interactions médicamenteuses

Les tétracyclines peuvent potentialiser les effets des anticoagulants administrés par voie orale. Ces effets n’ont pas été étudiés aux concentrations plasmatiques peu élevées associées au gel de doxycycline ATRIDOX® à libération contrôlée.

On a signalé que l’utilisation simultanée de l’anesthésie au méthoxyflurane et des tétracyclines a causé une grave déficience de la fonction rénale, entraînant la mort dans certains cas. Ces effets n’ont pas été étudiés aux faibles concentrations plasmatiques associées au gel de doxycycline ATRIDOX® à libération contrôlée.

La doxycycline peut réduire l’efficacité des contraceptifs oraux.

Renseignements pour le patient

Éviter pendant sept jours les méthodes mécaniques d’hygiène orale (c.-à-d. brossage des dents, utilisation de la soie dentaire) sur toute région traitée.

Éviter l’exposition excessive au soleil ou à la lumière ultraviolette artificielle pendant l’administration de la doxycycline.

La doxycycline peut diminuer l’efficacité des contraceptifs oraux.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Le gel de doxycycline ATRIDOX® à libération contrôlée offre un profil de sécurité bénin sans augmentation du risque de manifestations indésirables ou graves en dehors de celles associées aux traitements parodontaux ordinaires. Lors de deux essais cliniques multicentriques bien contrôlés, de conception parallèle, portant sur une période de neuf mois, les manifestations indésirables relatives au traitement ne différaient généralement pas de manière significative chez les patients traités avec ATRIDOX®, par le détartrage et le surfaçage radiculaire, l’hygiène orale ou un placebo.

Dans onze essais cliniques effectués sur un total de 1827 patients, deux patients du groupe ayant reçu le placebo ont signalé des manifestations indésirables indiquant une réaction allergique localisée. Cela représente un taux d’incidence de 0,2 % (l’incidence comprend le nombre total de patients ayant reçu ATRIDOX® et un placebo, n = 1022), ce qui indique que les patients présentaient un très faible risque de réactions allergiques après l’administration d’ATRIDOX®. Le tableau 1 mentionne l’incidence d’effets indésirables après le traitement, provenant de toutes les causes, chez tous les groupes ayant suivi le traitement, chez ≥ 1 % des sujets des investigations cliniques de la Phase 3.

Tableau 1 : Manifestations indésirables du traitement résultant de toutes les causes (se produisant chez ≥1 % des sujets au cours des investigations cliniques de la Phase 3)

Divers appareils de l’organisme	Doxycycline n=609	Véhicule n=413	OH n=204	SRP n=210
Termes repris littéralement				
Circulation				
Hypertension	1,6%	0,2%	0,0%	0,0%
Digestion				
Douleurs ou endolorissement des gencives; perte de l’attache; profondeur accrue de la poche	18,1%	23,0%	20,1%	21,0%
Mal de dent, sensibilité à la pression	14,3%	14,3%	10,3%	18,1%
Abcès parodontal, exsudat, infection, drainage, mobilité extrême, suppuration	9,9%	10,9%	10,3%	8,6%
Sensibilité thermique de la dent	7,7%	8,5%	4,4%	6,7%
Inflammation, enflure, sensibilité des gencives	4,1%	5,8%	5,4%	5,7%
Érythème des tissus mous, bouche endolorie, douleur non spéciitée	4,3%	5,3%	2,7%	6,2%
Indigestion, dérangements d’estomac douleurs d’estomac,	3,6%	4,1%	2,9%	3,8%
Diarrhée	3,3%	2,4%	1,0%	1,0%
Mobilité de la dent, perte osseuse	2,0%	0,7%	0,5%	2,4%
Abcès périapical, lésion	1,5%	1,9%	1,0%	0,5%
Aphtes	0,7%	1,7%	1,0%	1,4%
Fistule	0,8%	1,5%	1,5%	1,0%
Abcès endodontique, pulpite	1,5%	1,5%	0,0%	0,5%
Douleur de la mâchoire	1,1%	0,5%	1,0%	1,9%
Perte de dent	0,8%	1,5%	1,5%	0,0%
Saignement des gencives	1,0%	0,7%	0,0%	2,4%
Appareil génito-urinaire				
Syndrome de tension prémenstruelle	4,4%	3,1%	2,5%	3,3%
États difficiles à définir				
Mal de tête	27,3%	28,1%	23,5%	23,8%
Toux	3,6%	6,1%	2,9%	2,4%
Insomnie	3,4%	1,5%	2,0%	2,9%
Douleurs corporelles, endolorissement	1,6%	1,2%	1,5%	1,4%
Nausées et vomissements	1,8%	0,7%	2,5%	0,5%
Fièvre	1,0%	1,9%	1,0%	1,9%
Blessures et empoisonnement				
Dent brisée	5,1%	4,1%	4,9%	5,7%
État mental				
Mal de tête dû à la tension	1,8%	0,7%	0,0%	1,0%
Appareil musculo-squelettique				
Douleurs musculaires	6,4%	4,6%	4,9%	3,3%
Mal de dos	3,6%	5,3%	2,5%	6,2%
Douleur dans les bras ou les jambes	1,5%	2,2%	2,0%	2,4%
Douleur dans la région lombaire	1,6%	1,7%	0,5%	2,9%
Douleur dans la nuque	1,3%	1,7%	1,0%	1,9%
Douleur dans l’épaule	1,0%	1,0%	1,5%	1,0%
Système nerveux				
Infection de l’oreille	1,6%	1,9%	2,0%	0,0%
Appareil respiratoire				
Rhume banal	25,5%	25,2%	18,1%	16,7%
Grippe, respiratoire	6,1%	9,0%	3,9%	6,7%
Enchifrènement, écoulement rétro-nasal, congestion	5,6%	7,7%	2,9%	4,8%
Mal de gorge	5,7%	6,5%	2,0%	3,3%
Infection des sinus	5,3%	2,7%	1,0%	1,9%
Grippe	2,8%	2,9%	2,9%	3,3%
Bronchite	2,3%	1,9%	1,5%	1,0%
Allergies	1,0%	1,0%	1,0%	1,9%
Peau et tissus sous-cutanés				
Infection ou inflammation de la peau	1,3%	1,0%	1,0%	1,0%

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour traiter une surdose soupçonnée (l’ingestion orale), communiquez s’il vous plait avec le centre antipoison de votre région.

Un surdosage avec ATRIDOX® est peu probable en raison de la petite dose de doxycycline, des taux de doxycycline sériques extrêmement faibles et du fait qu’ATRIDOX® est mis en place par un professionnel. On n’a pas signalé de cas de surdosage au cours des essais cliniques avec ATRIDOX®.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Préparation pour l’emploi

1. Retirer le produit en plateau du réfrigérateur au moins 15 minutes avant de le mélanger.

2. Accoupler la seringue A (dispositif d’administration liquide) et la seringue B (médicament en poudre).



3. Injecter le contenu de la **seringue A** (portant la bande pourpre) dans la **seringue B** (le liquide dans la poudre), puis pousser à nouveau le contenu dans la **seringue A**. Cette opération tout entière constitue un cycle de mélange.

4. Effectuer **100** cycles de mélange au rythme d’un cycle par seconde, en utilisant des coups secs.

5. Le contenu sera dans la **seringue A** (portant la bande pourpre). Tenir les seringues accouplées à la verticale, la **seringue A** étant placée au bas. Tirer sur le piston de la **seringue A** et laisser couler le contenu dans le corps pendant plusieurs secondes.

6. Séparer les deux seringues et attacher la canule émoussée à la **seringue A**.



Le produit est maintenant prêt pour l’application.

La mise en place d’ATRIDOX® ne nécessite pas d’anesthésie locale. Plier la canule de façon qu’elle ressemble à une sonde parodontale et explorer la poche parodontale comme on le fait pour un sondage parodontal. En tenant l’embout de la canule près de la base de la poche, exprimer le produit dans la poche jusqu’à ce qu’il atteigne le haut du bord marginal de la gencive. Retirer l’embout de la canule de la poche. Pour séparer l’embout de la préparation du produit, tourner l’embout de la canule vers la dent, appuyer l’embout contre la surface de la dent et pincer le filet de produit à partir de l’embout de la canule. Il faudra peut-être utiliser des variantes de cette technique pour réaliser la séparation entre ATRIDOX® et la canule.

Si désiré, utiliser un instrument dentaire approprié pour tasser ATRIDOX® dans la poche. Tremper le bord de l’instrument dans l’eau avant de tasser ATRIDOX® pour aider à l’empêcher de coller à l’instrument et aider à activer la coagulation d’ATRIDOX®. Quelques gouttes d’eau versées sur la surface d’ATRIDOX® contenu dans la poche peuvent également faciliter la coagulation. Si nécessaire, rajouter du produit ATRIDOX® selon la description donnée et le tasser dans la poche jusqu’à ce que celle-ci soit pleine.

L’application d’ATRIDOX® peut être répétée quatre mois après le traitement initial ou selon le besoin.

Pour les renseignements de produit complets, la Monographie de Produit est disponible sur la demande.

INFORMATION PHARMACEUTIQUE

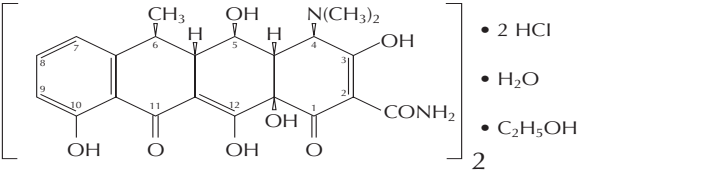
Dénomination commune

Gel d’hyclate de doxycycline à libération contrôlée

Nom chimique

Monohydrate [4S-(4α,4aa,5α,5aa,6α,12aa)]-4-(diméthylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,5,10,12,-12a-pentahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxo-2-naphtacénecarboxamide

Formule développée



Formule moléculaire

(C₂₂H₃₁N₂O₈• HCl)₂• C₂H₅O•H₂O

Poids moléculaire

Le poids moléculaire de la doxycycline (C₂₂H₂₄N₂O₈) est de 444,45. Le poids moléculaire de l’hyclate de doxycycline est de 1025,89.

Description

L’hyclate de doxycycline est une poudre cristalline jaune clair, qui est hydrosoluble. C’est une substance amphotérique, comme toutes les tétracyclines, avec 3 groupes acides d’un p_k de 3,4, 7,7, 9,7 et d’un point isoélectrique au pH de 5,6, où la molécule est la plus lipophile.

Composition

La forme posologique se compose de l’hyclate de doxycycline de qualité USP dans la seringue B et du dispositif d’administration ATRIGEL®, qui est une forme fluide et bioabsorbable aux polymères, composée de 63,3 % de *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) et de 36,7 % de poly(DL-lactide) (PLA) dans la seringue A.

Recommandations pour la conservation

Conserver à une température de 2 à 8 °C (36 à 46 °F). Après la constitution du produit, le produit peut être conservé à la température ambiante entre 15 et 30 °C pendant us maximum de trois jours.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

Forme posologique et concentration

Le gel de doxycycline ATRIDOX® à libération contrôlée est une forme posologique à libération contrôlée pour application topique (sous-gingivale) dans les poches parodontales pour le traitement de la maladie parodontale. Étant donné que la quantité de produit appliquée dépend de la morphologie et du nombre de poches parodontales à traiter, ATRIDOX® est considéré comme une unité à doses variables qui dépend de ces facteurs.

Le produit mélangé obtenu est 500 mg de préparation contenant 44 mg de doxycycline (8,8 % p/p). Il contient suffisamment de produit pour traiter de 10 à 12 sites ayant des poches d’une profondeur moyenne de 6 mm.

ATRIDOX® est présenté dans un jeu de deux seringues, avec l’hyclate de doxycycline dans une seringue à accouplement LuerLok^{MC} femelle (seringue B) et le dispositif d’administration ATRIGEL® dans une seringue à accouplement LuerLok^{MC} mâle (seringue A). Le clinicien constitue le produit avant l’emploi.

Contenant

ATRIDOX® est présenté dans un plateau contenant une seringue d’hyclate de doxycycline (seringue B) (50 mg), une seringue du dispositif d’administration ATRIGEL® (seringue A) (450 mg) et une canule à pointe émoussée.

Chaque dispositif de seringue du produit ATRIDOX® est conçu pour l’emploi chez un seul patient. Ne pas l’utiliser si le plateau a été ouvert ou endommagé auparavant.

Le produit ATRIDOX® est fabriqué en vertu d’un ou plusieurs des brevets et brevets en instance suivants : brevet canadien 1 340 694 correspondant aux brevets américains B1 4 938 763 et 5 278 201 et demande de brevet canadien 2 079 831 correspondant au brevet américain 5 324 519 et aux brevets américains 5 077 049, 5 739 176 et 5 733 950.

Fabriqué par :
TOLMAR Inc.
701 Centre Avenue
Fort Collins, CO 80526
États-Unis

Distribué par :
PHARMASCIENCE INC.
Montréal, CANADA
H4P 2T4

ATRIDOX® est une marque déposée de TOLMAR Inc.

ATRIGEL® est une marque déposée de TOLMAR Therapeutics, Inc.

Date of préparation : septembre 2009

RÉFÉRENCES

1. Stratton CW, Lorian V. Mechanisms of action for antimicrobial agents: general principles and mechanisms for selected classes of antibiotics. *Antibiotics in Laboratory Medicine*, 4th edition, Williams and Wilkins, Baltimore MD, 1996.

2. Slots J, Rams TE. Antibiotics in periodontal therapy: advantages and disadvantages. *J Clin Periodontol* 1990; 17:479-493.

3. Haffajee AD, Socransky SS, Dzink JL, et al. Clinical, microbiological and immunological features of subjects with refractory periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1988 15:390-398.

44486 Rev