



RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Pr MINOCIN®

(chlorhydrate de minocycline)

Capsules à 50 mg et à 100 mg

Antibiotique

GlaxoSmithKline Inc.
7333 Mississauga Road
Mississauga (Ontario)
L5N 6L4
www.stiefel.ca

Date de révision :
16 avril 2012

N° de contrôle : 153630

©2012 GlaxoSmithKline Inc. Tous droits réservés.
® MINOCIN est une marque déposée de Pfizer Canada Inc.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES COMPLETS

Pr MINOCIN®

(chlorhydrate de minocycline)

CLASSE THÉRAPEUTIQUE
Antibiotique

ACTION

MINOCIN® (chlorhydrate de minocycline) est une tétracycline qui exerce une action antibactérienne contre certains microorganismes gram-négatifs et gram-positifs. L'action est principalement bactériostatique et on croit que son effet antimicrobien se manifeste par l'inhibition de la synthèse protéinique.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

MINOCIN® (chlorhydrate de minocycline) peut être indiqué pour le traitement des infections suivantes causées par les souches sensibles des organismes en cause :

Infections de la vésicule biliaire causées par *Escherichia coli*.

Infections urinaires : cystite, gonorrhée, pyélonéphrite causées par *Escherichia coli*, espèces *Proteus*, espèces *Klebsiella*, *Enterobacter aerogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*.

Lorsque la pénicilline est contre-indiquée, MINOCIN® représente une solution de rechange dans le traitement de la gonorrhée et de la syphilis anales et pharyngiennes.

Infections de la peau et des tissus mous : abcès, cellulite, furonculose, impétigo et pyodermite causés par : *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pyogenes*, espèces *Proteus*, *Escherichia coli*. Bien que les tétracyclines ne représentent pas un traitement de prédilection pour les infections staphylococciques et streptococciques, MINOCIN® peut être utile dans les situations où ces organismes s'avèrent résistants à d'autres agents, mais sensibles à MINOCIN®. L'évaluation bactérienne des cas cliniques où *Proteus* est en cause indique qu'on peut prévoir un taux de succès relativement inférieur en présence de ces organismes.

Infections des voies respiratoires : bronchite, pharyngite, pneumonie, bronchopneumonie, sinusite et amygdalite causées par : *Haemophilus influenzae*,

espèces *Klebsiella*, espèces *Enterobacter*. Les tétracyclines ne devraient pas être prescrites dans les cas d'infections aiguës de la gorge.

CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation. Voir la section « Formes posologiques » pour connaître la liste complète des ingrédients
- Antécédents d'hypersensibilité à toute autre tétracycline
- Grossesse et allaitement (voir MISES EN GARDE, Grossesse et allaitement)
- Enfants de moins de 13 ans (voir MISES EN GARDE, Nouveau-nés, nourrissons et enfants)
- Insuffisance rénale complète
- Hépatopathie sévère
- Myasthénie grave

MISES EN GARDE

Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes

Des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes (y compris l'état de choc), parfois mortelles, ont été rarement associées à l'administration de chlorhydrate de minocycline.

Appareil digestif

Maladie associée à *Clostridium difficile*

On a fait état de maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) par suite de l'emploi de nombreux antibactériens, y compris la minocycline (voir EFFETS INDÉSIRABLES). La gravité de la MACD peut varier d'une légère diarrhée à une colite fatale. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, du syndrome colectasique ou de perforation du côlon après la prise d'un agent antibactérien. Des cas de MACD ont été signalés plus de 2 mois après la prise d'agents antibactériens.

Le traitement par des agents antibactériens peut modifier la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *Clostridium difficile* produit les toxines A et B, responsables de l'installation de la MACD. Cette dernière peut entraîner une morbidité et une mortalité importantes et s'avérer réfractaire au traitement antimicrobien.

Si le diagnostic de MACD est soupçonné ou confirmé, on doit amorcer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas légers de MACD répondent habituellement à l'arrêt du traitement antibactérien qui n'est pas dirigé contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou sévères, on doit songer à prendre en charge le patient par l'administration de liquides et d'électrolytes, de suppléments de protéines, et par l'instauration d'un agent antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. On doit recourir à l'évaluation chirurgicale si elle est indiquée sur le plan clinique, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas sévères.

Nouveau-nés, nourrissons et enfants

MINOCIN[®] est contre-indiqué chez les enfants de moins de 13 ans (voir CONTRE-INDICATIONS). L'emploi des tétracyclines, y compris MINOCIN[®] (chlorhydrate de minocycline), au cours de la formation des dents (dernière moitié de la grossesse, première enfance et enfance jusqu'à l'âge de 13 ans), peut causer une dyschromie dentaire permanente (jaune-gris-brun). Cet effet survient plus fréquemment après un traitement de longue durée, mais a été observé après un traitement de courte durée. On a aussi rapporté des cas d'hypoplasie de l'émail. Comme les autres tétracyclines administrées au cours du dernier trimestre, MINOCIN[®] forme un complexe stable avec le calcium dans les tissus ostéogéniques fœtaux humains. On a observé un ralentissement de la croissance du péroné chez les prématurés ayant reçu de la tétracycline par voie orale à raison de 25 mg/kg toutes les 6 heures. Cet effet s'est avéré réversible à l'arrêt du traitement.

Des malformations congénitales, y compris des réductions de membres, ont été signalées depuis la commercialisation du produit.

Grossesse et allaitement

L'emploi des tétracyclines, y compris MINOCIN[®], est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (voir CONTRE-INDICATIONS) en raison des effets indésirables possibles sur le développement des dents et des os chez le fœtus et le nouveau-né. Les résultats des études réalisées sur des animaux ont révélé que les tétracyclines traversent le placenta, atteignent les tissus du fœtus et peuvent avoir des effets toxiques sur le développement fœtal (souvent liés au retard de développement du squelette). Si une patiente prend du chlorhydrate de minocycline pendant la grossesse ou si une grossesse survient au cours du traitement, la patiente doit être avertie des risques possibles pour le fœtus.

On a également observé des signes d'embryotoxicité chez les animaux traités au début de la gestation. L'innocuité de MINOCIN[®] administré pendant la grossesse n'a pas été établie.

Les tétracyclines, y compris MINOCIN[®], sont excrétées dans le lait des femmes qui allaitent. On doit donc décider s'il est préférable de mettre fin à l'allaitement ou au traitement.

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée pertinente quant à l'effet du médicament sur la fertilité.

Personnes âgées

Les études cliniques menées sur MINOCIN[®] n'ont pas porté sur un nombre suffisant de sujets de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer s'ils répondaient différemment des sujets plus jeunes. On doit déterminer avec soin la dose à administrer à une personne âgée et commencer généralement par la dose la plus faible de la gamme posologique, de façon à tenir compte de la fréquence accrue d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que d'affections ou d'autres traitements médicamenteux concomitants dans cette population.

Pénicillines

Il est conseillé d'éviter d'administrer MINOCIN[®] en association avec la pénicilline, étant donné que certains agents bactériostatiques peuvent entraver l'action bactéricide de la pénicilline.

Traitement des infections streptococciques

MINOCIN[®] ne devrait pas servir au traitement des affections streptococciques à moins que l'antibiogramme révèle une sensibilité au médicament, car la plupart des streptocoques sont résistants aux tétracyclines. Si on juge nécessaire de traiter avec MINOCIN[®] une infection causée par des streptocoques bêta-hémolytiques du Groupe A, le traitement doit durer au moins 10 jours.

Insuffisance rénale

En présence d'une insuffisance rénale significative, les doses orales habituelles peuvent entraîner une accumulation systémique excessive de MINOCIN[®] et le risque de toxicité hépatique. Dans une telle situation, il serait préférable d'utiliser des doses inférieures aux doses habituelles. Si le traitement est de longue durée, on suggère de déterminer les concentrations sériques de MINOCIN[®] après le traitement initial.

L'effet antianabolique des tétracyclines peut provoquer une élévation de l'azote uréique du sang liée à la dose; par conséquent, chez les patients atteints d'affection rénale significative, l'élévation des concentrations sériques de MINOCIN[®] peut entraîner l'azotémie, l'hypophosphatémie et l'acidose.

On a rapporté de rares cas d'insuffisance rénale, y compris la néphrite interstitielle.

Maladies auto-immunes

On a signalé de rares cas d'hépatotoxicité d'origine auto-immune ainsi que des cas isolés de lupus érythémateux disséminé (LED) (voir EFFETS INDÉSIRABLES). De plus, MINOCIN[®] peut aggraver les symptômes associés au lupus érythémateux. Par conséquent, il faut être prudent quand on administre le médicament aux patients atteints de cette maladie. On doit cesser le traitement par la minocycline en présence

de signes ou de symptômes de LED ou d'hépatotoxicité, ou d'exacerbation d'un LED préexistant.

Anticoagulants

Il a été démontré que MINOCIN[®] réduit l'activité de la prothrombine plasmatique. Par conséquent, on doit vérifier régulièrement l'état des patients recevant des anticoagulants et il faudra peut-être réduire la dose de l'anticoagulant. On a signalé des cas où les microorganismes dans l'intestin ont entravé la synthèse de la vitamine K.

Myasthénie grave

MINOCIN[®] est contre-indiqué chez les patients atteints de myasthénie grave, étant donné que les tétracyclines peuvent provoquer un léger blocage neuromusculaire (voir CONTRE-INDICATIONS).

Sensibilisation croisée

Une résistance croisée entre les tétracyclines peut se développer chez les microorganismes. La sensibilisation croisée est très courante parmi les diverses tétracyclines. On doit cesser l'administration de MINOCIN[®] en présence de signes ou de symptômes de prolifération d'organismes résistants, d'entérite, de glossite, de stomatite, de vaginite, de prurit anal ou d'entérite à staphylocoque (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Hyperpigmentation

Comme c'est le cas avec d'autres tétracyclines, MINOCIN[®] peut causer l'hyperpigmentation de diverses parties du corps (voir EFFETS INDÉSIRABLES), dont la peau, les ongles, les dents, la muqueuse buccale, les os, la thyroïde, les yeux (y compris la sclère et la conjonctive), le lait maternel, les sécrétions lacrymales et la transpiration. La coloration noire/bleue/grise ou brunâtre peut être locale ou diffuse. C'est la peau qui est le plus souvent en cause parmi les cas signalés (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Une hyperpigmentation peut se produire quelle que soit la posologie ou la durée du traitement; toutefois, elle est plus fréquente lorsque le traitement est de longue durée. La pigmentation est souvent réversible à l'arrêt du traitement, bien qu'elle puisse mettre plusieurs mois à disparaître et qu'elle soit persistante dans certains cas. Une pigmentation brunâtre généralisée peut persister, particulièrement sur les parties du corps qui sont exposées au soleil.

Il faut conseiller aux patients de signaler rapidement toute pigmentation inhabituelle et, le cas échéant, de cesser d'utiliser MINOCIN[®].

Contraceptifs oraux

L'usage concomitant de tétracycline et de préparations de contraceptifs oraux a entraîné une réduction de l'efficacité et une augmentation de la fréquence des pertes sanguines intermenstruelles.

On doit aviser les patientes prenant des contraceptifs oraux que la diarrhée ou les pertes sanguines intermenstruelles peuvent indiquer un échec contraceptif.

PRÉCAUTIONS

Enfants

L'administration de MINOCIN[®] (chlorhydrate de minocycline) aux enfants de moins de 13 ans est contre-indiquée.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Dans de très rares cas, le chlorhydrate de minocycline a eu des effets graves, tel un syndrome de Stevens-Johnson ou une épidermolyse bulleuse toxique. On doit cesser l'emploi du chlorhydrate de minocycline si l'une de ces réactions cutanées graves est soupçonnée.

Hypertension intracrânienne

On a relevé une protubérance des fontanelles chez des nourrissons qui recevaient les doses thérapeutiques maximales recommandées de certaines tétracyclines, y compris MINOCIN[®]. De l'hypertension intracrânienne idiopathique bénigne a été observée chez des enfants et des adultes (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Les manifestations cliniques étaient les suivantes : céphalées et troubles visuels, dont vision floue, scotome et dipopie. Bien que ces symptômes se soient généralement résorbés après l'arrêt du traitement par la tétracycline, des cas de perte de vision permanente ont été signalés. Il convient donc de cesser le traitement en cas de signe d'augmentation de la pression intracrânienne.

Photosensibilité

On doit recommander aux patients d'éviter de s'exposer directement au soleil ou aux rayons ultraviolets s'ils prennent MINOCIN[®] ou toute autre tétracycline; on doit cesser tout traitement dès le premier signe d'érythème ou de malaise. On a noté chez certaines personnes prenant des tétracyclines de la photosensibilité qui se manifestait comme un gros coup de soleil. Les études effectuées jusqu'ici indiquent que les cas de photosensibilité sont rares lors du traitement avec MINOCIN[®].

Capacité d'effectuer des tâches exigeant du jugement ou des habiletés motrices ou cognitives

On a observé chez les patients traités avec MINOCIN[®] des céphalées, des sensations ébrieuses, des étourdissements, des acouphènes ou le vertige (plus courant chez les

femmes). On a rapporté de rares cas de baisse d'acuité auditive chez les patients traités avec le chlorhydrate de minocycline. L'administration de MINOCIN[®] à des doses supérieures à celles recommandées peut provoquer une augmentation de la fréquence et de l'intensité de ces symptômes associés au système nerveux central. On doit avertir les patients d'éviter de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines comportant des risques d'accident pendant le traitement. Ces symptômes disparaissent parfois pendant le traitement et, de façon générale, cessent rapidement dès qu'on arrête le traitement.

Prolifération de microorganismes résistants

Comme tout antibiotique, MINOCIN[®] peut favoriser la prolifération des microorganismes résistants (y compris les champignons). Si une surinfection se manifeste, on doit cesser l'administration de MINOCIN[®] et instaurer le traitement approprié.

Sensibilité croisée

La résistance croisée à un grand nombre d'antibiotiques peut se développer rapidement chez plusieurs espèces de microorganismes. C'est un facteur que le clinicien devrait prendre en considération si le traitement par MINOCIN[®] ne produit pas les résultats escomptés.

L'incidence de la résistance des streptocoques hémolytiques à MINOCIN[®] est la plus élevée dans le cas des souches présentes dans les infections des oreilles, des plaies et de la peau. On devrait toujours effectuer des études de culture et de sensibilité si possible quand on soupçonne une infection streptococcique. Étant donné que les réactions de sensibilité se produisent le plus souvent chez des personnes souffrant déjà d'allergies, d'asthme, de rhume des foins ou d'urticaire, on doit faire preuve de prudence dans l'administration de MINOCIN[®] à ces patients.

Traitement de la gonorrhée

Avant de traiter une gonorrhée, on doit s'assurer de l'absence de syphilis par un examen en fond noir (à l'ultramicroscope). On doit répéter les tests sérologiques mensuels de la syphilis durant au moins 4 mois.

Dysfonction hépatique

Une hépatotoxicité a été signalée suite à l'emploi de chlorhydrate de minocycline. On doit faire preuve de prudence dans l'administration de MINOCIN[®] chez les patients souffrant d'une dysfonction hépatique légère ou modérée et dans le cas des patients ingérant de l'alcool ou d'autres médicaments hépatotoxiques.

Surveillance par des épreuves de laboratoire

On recommande d'évaluer périodiquement les fonctions des organes, y compris les fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique.

Sucrose

Les patients présentant les rares problèmes héréditaires que sont l'intolérance au fructose, la malabsorption du glucose-galactose et le déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

Diurétiques

La prise de diurétiques peut aggraver la néphrotoxicité en causant une déplétion du volume des liquides.

Médicaments qui diminuent l'absorption de la minocycline

L'absorption de MINOCIN[®] est entravée par les antiacides renfermant de l'aluminium, du calcium ou du magnésium, les préparations orales contenant du fer et les sels de bismuth et de zinc. Des interactions ont été observées avec certains sels et antiacides, avec les antiulcéreux renfermant du bismuth et avec le quinapril, lequel contient du carbonate de magnésium comme excipient. Ces produits ne doivent pas être administrés aux patients recevant des doses orales de MINOCIN[®].

Interactions avec les aliments

Les aliments et/ou les produits laitiers peuvent entraver l'absorption de la tétracycline. MINOCIN[®] n'est pas influencé au même degré.

Dans une étude menée par Leyden, l'absorption d'une seule dose de 100 mg de minocycline a été inhibée par l'ingestion d'aliments solides dans une proportion de 13 % (mesurée par une réduction de la concentration sérique moyenne), et l'absorption d'une seule dose de 250 mg de tétracycline a été inhibée dans une proportion de 46 % lorsque l'antibiotique a été administré avec des aliments solides. Lorsque le produit était administré avec du lait, la concentration sérique moyenne de la minocycline était réduite de 27 % et celle de la tétracycline, de 65 %. On ne connaît pas la signification clinique de cette baisse des concentrations sériques.

Épreuves de laboratoire

Modification des résultats des épreuves de laboratoire et des examens diagnostiques : La prise de MINOCIN[®] peut fausser l'évaluation des taux de catécholamines urinaires durant les épreuves de dosage fluorométrique.

Contraceptifs oraux

L'administration concomitante de tétracyclines et d'un contraceptif oral peut réduire l'efficacité du contraceptif.

Rétinoïdes

On doit éviter d'administrer de l'isotrétinoïne ou d'autres rétinoïdes ou le rétinol à action générale peu avant, pendant et peu après un traitement par la minocycline. Ces agents ont été associés à de l'hypertension intracrânienne idiopathique bénigne lorsqu'ils étaient employés seuls.

Alcaloïdes de l'ergot

La prise concomitante de tétracyclines et d'alcaloïdes de l'ergot ou de leurs dérivés augmente le risque d'ergotisme.

Effets indésirables – syndromes

Les syndromes suivants ont été rapportés. Dans quelques cas touchant ces syndromes, il y a eu décès (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Comme pour d'autres effets indésirables graves, lorsque l'un ou l'autre de ces syndromes sont reconnus, la prise du médicament doit être cessée immédiatement.

- Syndrome d'hypersensibilité comportant une réaction cutanée (telle qu'une éruption ou une dermatite exfoliative), éosinophilie et au moins l'un des effets suivants : hépatite, pneumonite, néphrite, myocardite, péricardite. Une fièvre et une lymphoadénopathie peuvent se manifester.
- Syndrome lupoïde qui s'agit de la présence d'anticorps antinucléaires : arthralgie, arthrite, raideur ou œdème articulaire et au moins l'un des signes ou symptômes suivants : fièvre, myalgie, hépatite, éruption cutanée, angéite.
- Syndrome s'apparentant à la maladie sérique se manifestant par de la fièvre, urticaire ou éruption cutanée et arthralgie, arthrite, raideur ou œdème articulaire. L'éosinophilie peut aussi être présente.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été observés à la suite de l'administration des tétracyclines, y compris MINOCIN[®] (chlorhydrate de minocycline) :

- a) Système nerveux central : Élévation de la pression intracrânienne, sensations ébrieuses, étourdissements ou vertiges, et rarement, évanouissement de fréquence variable se chiffrant en moyenne à environ 7 % des patients traités par MINOCIN[®]. De façon générale, ces symptômes disparaissent rapidement lorsqu'on cesse l'administration du médicament. Troubles auditifs, acouphènes, céphalées, convulsions, sédation, hypoesthésie ou paresthésie ont aussi été signalés.
- b) Appareil digestif : Anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, stomatite, glossite, entérocolite, pancréatite, prurit anal, constipation, dyspepsie, dysphagie, lésions inflammatoires (avec prolifération candidosique) dans la région anogénitale, augmentation des enzymes hépatiques, et de rares cas d'hépatite et d'insuffisance hépatique aiguë. On a aussi rapporté de rares cas d'œsophagite et d'ulcération œsophagienne chez des patients ayant pris des antibiotiques de la classe des tétracyclines sous forme de capsule et de

comprimé. Dans la plupart des cas, les patients avaient pris le médicament juste avant d'aller au lit. Quelques très rares cas de colites pseudomembraneuses ont été signalés.

- c) Dents et os : Dyschromie dentaire (jaune-gris-brun) chez des enfants dont la mère a reçu des tétracyclines, y compris MINOCIN[®], dans la seconde moitié de la grossesse et chez les enfants ayant reçu le médicament au cours de la période néonatale, de la première enfance et de l'enfance jusqu'à l'âge de 13 ans. On a aussi signalé une hypoplasie de l'émail. On a signalé quelques rares cas de décoloration des os et des dents chez les adolescents et les adultes lors d'un traitement de longue durée par MINOCIN[®]. Les effets peuvent être irréversibles. Le mécanisme de la décoloration n'est pas encore très bien compris, mais il semble être provoqué par la formation d'un complexe stable avec le fer. Très rarement, de l'arthrite, une raideur ou un œdème articulaire ont été signalés.
- d) Fonction rénale : Élévation de l'azote uréique du sang, apparemment proportionnelle à la dose. On a également rapporté une excrétion accrue d'azote et de sodium. On a rapporté de rares cas d'insuffisance rénale aiguë, y compris la néphrite interstitielle.
- e) Peau : Érythème cutané et maculopapuleux. On a signalé de rares cas d'alopécie, d'éruption fixe d'origine médicamenteuse, de photosensibilité, de prurit, d'éruption cutanée, d'urticaire, d'onycholyse, de décoloration des ongles, de la langue, des gencives et des lèvres, de pigmentation de la peau et des muqueuses, d'érythème polymorphe et d'érythème noueux. Des lésions survenues au gland du pénis ont causé une balanite. Très rarement, des effets graves sont survenus à la suite de l'administration de chlorhydrate de minocycline, incluant l'œdème de Quincke, la dermatite exfoliatrice, l'hyperpigmentation des ongles, le syndrome de Stevens-Johnson, l'angéite et l'épidermolyse bulleuse toxique. On doit cesser l'administration de chlorhydrate de minocycline si l'on soupçonne la présence de l'une de ces réactions graves de la peau.
- f) Hypersensibilité : Urticaire, œdème de Quincke, polyarthralgie, anaphylaxie ou réaction anaphylactoïde (incluant choc et mortalité), hypersensibilité, purpura anaphylactoïde et péricardite. De rares cas de myalgie ont aussi été signalés.
- g) Troubles auto-immuns : Hépatotoxicité d'origine auto-immune, syndrome lupoïde, apparition ou exacerbation du lupus érythémateux disséminé et myocardite.
- h) On a associé l'hypertension intracrânienne idiopathique bénigne chez les adultes à l'utilisation des tétracyclines. Les manifestations cliniques prennent

habituellement la forme de maux de tête et d'une vision trouble. On a signalé une protubérance des fontanelles par suite de l'administration des tétracyclines aux nourrissons. Bien que ces deux états pathologiques et leurs symptômes disparaissent rapidement après l'arrêt du médicament, le risque de séquelles permanentes existe.

- i) Système respiratoire : Rarement toux et dyspnée; très rarement bronchospasme, exacerbation de l'asthme et éosinophilie pulmonaire; fréquence indéterminée de pneumonite.
- j) Autres : Fièvre, élévation des enzymes hépatiques, y compris taux d'AST ou d'ALT, cholestase hépatique, insuffisance hépatique (incluant mortalité), hyperbilirubinémie, ictère, hépatite auto-immune, anémie hémolytique, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, éosinophilie, pancytopénie et agranulocytose. Dans le cadre de la prise prolongée de MINOCIN[®], on a observé, comme avec toute autre tétracycline, des cas de coloration microscopique brun-noir de la thyroïde. Des anomalies de la fonction thyroïdienne ont été signalées très rarement. En présence d'effets indésirables ou d'idiosyncrasie, cesser l'administration de MINOCIN[®] et instaurer le traitement de rechange approprié. De très rares incidents de candidose orale ou anogénitale et de vulvovaginite ont aussi été rapportés. De très rares cas de coloration des sécrétions ont été signalés.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes et signes

Étourdissements, nausées, vomissements, douleurs abdominales, hémorragie intestinale, hypotension, léthargie, coma, acidose, azotémie sans élévation concomitante de la créatinine.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique. En cas de surdosage, cesser le traitement et administrer un traitement symptomatique et les mesures de soutien nécessaires. La minocycline n'est pas éliminée de manière appréciable par l'hémodialyse et la dialyse péritonéale.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Enfants de 13 ans ou plus

La dose initiale habituelle de MINOCIN[®] (chlorhydrate de minocycline) est de 4 mg/kg suivie de 2 mg/kg aux 12 heures. MINOCIN[®] est contre-indiqué chez les enfants de moins de 13 ans (voir CONTRE-INDICATIONS).

Adultes

La dose initiale habituelle de MINOCIN[®] par voie orale est de 100 mg ou 200 mg suivie de 100 mg aux 12 heures. Si on préfère des doses plus fréquentes, on peut d'abord administrer 2 ou 4 doses de 50 mg suivies d'une dose de 50 mg aux 6 heures. On recommande de poursuivre le traitement pendant 1 ou 2 jours après la disparition de la fièvre ou des symptômes caractéristiques.

Dans le traitement de la syphilis, administrer MINOCIN[®] pendant 10 ou 15 jours. On recommande une étroite surveillance des patients, y compris des épreuves de laboratoire.

Traitement concomitant : Les antiacides renfermant de l'aluminium, du calcium ou du magnésium ainsi que les préparations contenant du fer entravent l'absorption et ne doivent pas être administrés aux patients traités par MINOCIN[®].

On doit déterminer avec soin la dose à administrer à une personne âgée et commencer généralement par la dose la plus faible de la gamme posologique, de façon à tenir compte de la fréquence accrue d'insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, ainsi que d'affections ou d'autres traitements médicamenteux concomitants dans cette population.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

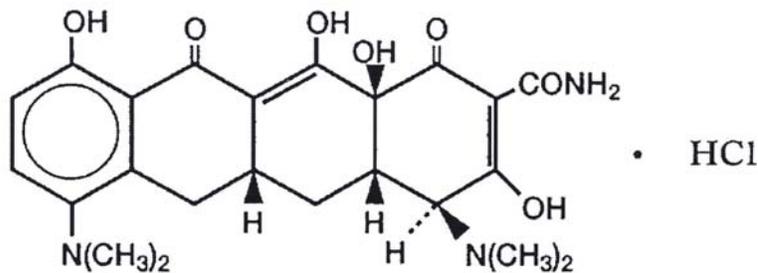
CHIMIE :

Nom commercial : MINOCIN®

Dénomination commune : chlorhydrate de minocycline

Dénomination chimique : monochlorhydrate de 4, 7-Bis(diméthylamino)-1, 4, 4a, 5, 5a, 6, 11,12a-octahydro-3,10,12, 12a-tétrahydroxy-1, 11-dioxo-2-naphthacene-carboxamide

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{23}H_{27}N_3O_7 \cdot HCl$

Poids moléculaire : 493,94

Description :

Le chlorhydrate de minocycline est une poudre cristalline jaune légèrement hygroscopique et légèrement sensible à la lumière et à l'oxydation.

FORMES POSOLOGIQUES

Présentation

MINOCIN[®] (chlorhydrate de minocycline) est offert sous forme de capsules de 50 mg et de 100 mg.

La concentration est calculée en fonction de la minocycline base.

Ingrédient médicinal : Chlorhydrate de minocycline

Ingrédients non médicinaux :

Capsules de 50 mg :

- Cellulose microcristalline, NF
- Gélatine
- Silice
- Laurylsulfate de sodium
- Dioxyde de titane
- FD&C jaune n° 6

Capsules de 100 mg :

- Tous les ingrédients contenus dans les capsules de 50 mg
- FD&C bleu n° 1
- FD&C rouge n° 3

Description

Capsules – 50 mg

Capsule à enveloppe dure opaque de teinte orange portant les inscriptions « STIEFEL » et « MINOCIN[®] 50 mg ».

Capsules – 100 mg

Capsule à enveloppe dure opaque de teinte orange-violet, portant les inscriptions « STIEFEL » et « MINOCIN[®] 100 mg ».

Conditionnement

MINOCIN[®], Capsules de 50 mg – Flacons de 500

MINOCIN[®], Capsules de 100 mg – Flacons de 500

MICROBIOLOGIE

Les résultats du sondage portant sur l'activité *in vitro* de la minocycline contre les isolats cliniques ont été compilés à partir de données publiées dans 130 articles de 1967 à 1980. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la minocycline contre les isolats cliniques représentant des microorganismes gram-positifs, gram-négatifs, des actinomycètes, des bactéries acido-alcool-résistantes et anaérobies et des mycoplasmes ont été enregistrées dans un fichier informatique central. Le pourcentage des isolats cliniques inhibés à diverses concentrations de l'antibiotique a été déterminé directement à partir du nombre total d'isolats analysés à l'aide d'un programme d'analyse statistique automatisé.

BACTÉRIES	N ^{bre} de souches analysées	% cumulatif de souches inhibées aux concentrations de minocycline indiquées (mg/L)			
		≤ 1	≤ 4	≤ 8	≤ 16
MICROORGANISMES - GRAM-POSITIFS					
<i>Staphylococcus aureus</i>	3301	77	91	96	98
<i>Staphylococcus aureus</i> - résistant à la méthicilline	13	38	100		
<i>Staphylococcus aureus</i> - résistant à la pénicilline	100	100			
<i>Staphylococcus aureus</i> - résistant à la tétracycline	736	50	75	84	93
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	577	89	94	95	98
<i>Staphylococcus epidermidis</i> -- résistant à la méthicilline	19	21	89	95	95
Espèces <i>Staphylococcus</i>	775	82	89	96	99
Espèces <i>Staphylococcus</i> - résistant à la tétracycline	46	48	100		
<i>Staphylococcus</i> bêta hémolytique	654	73	83	95	99
<i>Streptococcus</i> - groupe entérocoque	844	18	23	28	46
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	508	78	88	96	99
<i>Streptococcus pneumoniae</i> -- résistant à la tétracycline	70	27	57	96	100

BACTÉRIES	N ^{bre} de souches analysées	% cumulatif de souches inhibées aux concentrations de minocycline indiquées (mg/L)			
		≤ 1	≤ 4	≤ 8	≤ 16
MICROORGANISMES - GRAM-NÉGATIFS					
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	456	95	99	100	
Espèces <i>Acinetobacter</i>	56	96	100		
<i>Bordetella pertussis</i>	23	100			
Espèces <i>Brucella</i>	127	75	100		
Espèces <i>Citrobacter</i>	37	8	81	81	84
<i>Enterobacter aerogenes</i>	130	0	13	35	61
<i>Enterobacter cloacae</i>	131	0	9	18	44
Espèces <i>Enterobacter</i>	310	7	78	91	95
<i>Escherichia coli</i>	1538	33	56	69	78
<i>Haemophilus influenzae</i>	385	62	90	98	100
Espèces <i>Haemophilus</i>	182	89	98	99	100
<i>Klebsiella</i> -groupe <i>Enterobacter</i>	309	30	48	59	68
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	299	2	35	53	69
Espèces <i>Klebsiella</i>	247	7	49	62	74
<i>Legionella pneumophila</i>	21	62	100		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1082	97	100		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> - producteur de beta-lactamase	50	90	100		
<i>Neisseria meningitidis</i>	613	94	100		
Espèces <i>Proteus</i> producteur d'indole	102	1	30	47	61
<i>Proteus mirabilis</i>	382	4	12	32	46
Espèces <i>Providencia</i>	94	1	7	16	28
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	643	7	18	36	58
<i>Pseudomonas cepacia</i>	90	8	19	83	97
<i>Pseudomonas maltophilia</i>	81	89	99	99	99
<i>Pseudomonas pseudomallei</i>	157	10	77	89	9

BACTÉRIES	N ^{bre} de souches analysées	% cumulatif de souches inhibées aux concentrations de minocycline indiquées (mg/L)			
		≤ 1	≤ 4	≤ 8	≤ 16
MICROORGANISMES - GRAM-NÉGATIFS					
Espèces <i>Pseudomonas</i>	68	68	90	91	91
Espèces <i>Salmonella</i>	128	2	59	76	80
Espèces <i>Salmonella</i> - résistant à la tétracycline	123	0	73	92	100
Espèces <i>Serratia</i>	341	0	23	37	55
Espèces <i>Shigella</i>	90	28	66	80	86
<i>Vibrio cholerae</i> biotype <i>el</i> tor	203	61	100		
Espèces <i>Vibrio</i>	367	53	100		
Espèces <i>Yersinia</i>	212	94	100		

BACTÉRIES	N ^{bre} de souches analysées	% cumulatif de souches inhibées aux concentrations de minocycline indiquées (mg/L)			
		≤ 1	≤ 4	≤ 8	≤ 16
BACTÉRIES ACIDO-ALCOOLO-RÉSISTANTES					
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	5	0	0	80	100
Espèces <i>Mycobacterium</i>	90	4	26	71	74
ACTINOMYCÈTES					
<i>Actinomyces Israeli</i>	31	100			
Espèces <i>Actinomyces</i>	110	89	95	100	
<i>Nocardia asteroides</i>	84	1	89	100	
Espèces <i>Nocardia</i>	74	30	91	99	100

BACTÉRIES	N ^{bre} de souches analysées	% cumulatif de souches inhibées aux concentrations de minocycline indiquées (mg/L)			
		≤ 1	≤ 4	≤ 8	≤ 16
MYCOPLASMES					
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	14	100			
Espèces <i>Mycoplasma</i>	223	85	91	92	93
CHLAMYDIA					
<i>Chlamydia trachomatis</i>	3	100			
BACTÉRIES ANAÉROBIES					
<i>Bacteroides fragilis</i>	673	44	80	97	99
Espèces <i>Bacteroides</i>	431	58	77	90	92
<i>Campylobacter fetus</i>	97	90	91	91	91
Espèces <i>Clostridium</i>	297	69	81	91	98
Espèces <i>Eubacterium</i>	144	53	87	99	100
Espèces <i>Fusobacterium</i>	107	66	94	100	
Espèces <i>Peptococcus</i>	375	46	81	97	99
Espèces <i>Peptostreptococcus</i>	242	59	85	99	99
<i>Propionibacterium acnes</i>	102	89	95	100	
Espèces <i>Propionibacterium</i>	70	94	97	99	100
Espèces <i>Veillonella</i>	13	69	92	100	

ÉPREUVES DE SENSIBILITÉ

Épreuves par dilution

Les microorganismes sont soit sensibles (susceptibles de répondre au traitement par la minocycline), soit moyennement sensibles (ayant une résistance partielle), soit résistants (ne sont pas susceptibles de répondre au traitement par la minocycline) selon la concentration minimale inhibitrice (CMI) comme suit :

Normes d'interprétation des CMI de la minocycline (mg/L)

Sensible	Moyennement sensible	Résistant
≤ 4	8	≥ 16

Plages acceptables de la CMI pour le contrôle de la qualité dans les cas de souches de référence :

Souche de référence	Numéro ATCC	mg/L
<i>Staphylococcus aureus</i>	29213	0,12 – 0,5
<i>Streptococcus faecalis</i>	29212	2,0 – 8,0
<i>Escherichia coli</i>	25922	0,5 – 2,0

Méthode de diffusion

Si l'étude de la sensibilité par la méthode de diffusion Kirby-Bauer (en utilisant un disque de 30 µg de tétracycline) donne une zone de 19 mm ou plus, la souche bactérienne est considérée comme étant sensible à toute tétracycline. Une zone de 14 mm ou moins indique une souche résistante.

Normes d'interprétation du diamètre de la zone (disque de 30 µg)

Sensible	Moyennement sensible	Résistant
≥ 19 mm	15 – 18 mm	≤ 14 mm

Dans le cas des espèces staphylococciques, on peut utiliser de la minocycline en poudre pour réaliser des épreuves de sensibilité supplémentaires.

Limites acceptables pour le contrôle de la qualité (diamètre de la zone) pour l'étude de la sensibilité des souches de référence par la méthode de diffusion :

Souche de référence	Numéro ATCC	mg/L
<i>Escherichia coli</i>	25922	19 - 25
<i>Staphylococcus aureus</i>	25923	25 - 30

PHARMACOLOGIE

Chez l'animal

Les concentrations sanguines de minocycline produites à la suite de l'administration orale de MINOCIN[®] (chlorhydrate de minocycline) chez diverses espèces animales étaient les suivantes : 21 mg/L à l'état d'équilibre chez les singes ayant reçu 30 mg/kg, et 6,5 mg/L 3 heures suivant la dose chez les rats ayant reçu une seule dose de 25 mg/kg. La distribution de MINOCIN[®] se fait largement dans tous les tissus, comme l'ont montré des études menées chez le chien à l'aide du produit marqué au carbone 14.

Pharmacologie clinique

Les granules contenus dans les capsules de MINOCIN[®] (chlorhydrate de minocycline) sont rapidement absorbés par le tractus gastro-intestinal suivant l'administration par voie orale. À la suite d'une dose unique de 2 capsules contenant chacune 100 mg de chlorhydrate de minocycline sous forme de granules administrées à 18 sujets adultes à jeun et en santé, les concentrations sériques maximales ont été atteintes dans les 1 à 4 heures (moyenne de 2,1 heures) et variaient entre 2,1 à 5,1 µg/mL (moyenne de 3,5 µg/mL). La demi-vie sérique chez les sujets sains variait entre 11,1 et 22,1 heures (moyenne de 15,5 heures).

Lorsque les capsules à granules de MINOCIN[®] (chlorhydrate de minocycline) ont été administrées en même temps qu'un repas composé de produits laitiers, le taux d'absorption n'était pas influencé de façon notable. Les concentrations plasmatiques maximales étaient légèrement réduites (11,2) et retardées d'une heure lorsque les capsules étaient administrées avec de la nourriture par rapport aux doses administrées aux sujets à jeun.

Lorsque les comprimés de chlorhydrate de minocycline sont administrés avec un repas qui comprend du lait, le degré d'absorption (aire sous la courbe, ASC) est réduit d'environ 33 %, tandis que les concentrations sériques maximales sont réduites d'environ 32 % et retardées d'une heure. Dans le cas d'études antérieures ayant porté sur d'autres formes posologiques, la demi-vie de la minocycline variait entre 11 et 16 heures chez 7 patients présentant un dysfonctionnement hépatique et entre 18 et 69 heures chez les 5 patients atteints d'un dysfonctionnement rénal. La portion de minocycline récupérée dans l'urine et dans les selles suivant l'administration à 12 sujets en santé se situait entre la moitié et le tiers par rapport à celle des autres tétracyclines.

TOXICOLOGIE

MINOCIN[®] (chlorhydrate de minocycline) a fait l'objet d'études de toxicité aiguë sur des rats et des souris, et d'études subchroniques et chroniques sur des rats et des chiens suivant son administration par voies orale et parentérale.

Des cas de tumeurs thyroïdiennes ont été observés chez des rats ayant reçu du chlorhydrate de minocycline dans leur nourriture dans le cadre d'études de tumorigénicité de longue durée. Chez le rat, le traitement chronique par le chlorhydrate de minocycline a donné lieu à un goitre accompagné d'un captage important d'iode radioactif et de l'apparition de tumeurs thyroïdiennes. On a constaté une coloration foncée de la thyroïde chez les animaux recevant du chlorhydrate de minocycline (rats, souris, chiens et singes). La prise de chlorhydrate de minocycline a aussi entraîné une hyperplasie de la thyroïde chez le rat et le chien.

De plus, des signes d'activité cancérogène (tumeurs de la glande surrénale et de l'hypophyse) ont été observés chez le rat dans le cadre d'études menées sur un antibiotique connexe, l'oxytétracycline. En outre, bien qu'aucune étude visant à évaluer la mutagénicité du chlorhydrate de minocycline n'ait été menée, des résultats positifs ont été obtenus *in vitro* sur des cellules de mammifère (cellules de lymphome de souris et cellules pulmonaires de hamster chinois) lors d'analyses sur des antibiotiques connexes (chlorhydrate de tétracycline et oxytétracycline).

Des études sur la fertilité et la reproduction générale (volet I) ont démontré que le chlorhydrate de minocycline nuit à la fertilité des rats mâles.

La DL₅₀ de la minocycline administrée à des souris par injections intraveineuses et intrapéritonéales a été respectivement de 95 mg/kg et de 280 mg/kg. La DL₅₀ de la minocycline administrée à des souris par voie orale a été de 3 100 mg/kg.

On a administré du MINOCIN[®] par voie orale à des chiens chaque jour pendant 6 mois, à des doses de 0, 4, 20 et 60 mg/kg/jour (100 mg/kg/jour durant le premier mois) fractionnées en prises égales chaque jour. À la dose de 20 mg/kg/jour, aucune observation liée au médicament n'a été relevée si ce n'est une coloration jaune du squelette et des dents chez quelques animaux, un vomissement de temps à autre et une coloration noire de la thyroïde. À la dose de 4 mg/kg/jour, aucune observation liée au médicament n'a été relevée au cours de la période de six mois, à l'exception d'une modification de la couleur de la thyroïde et possiblement un jaunissement des os. Les concentrations sériques maximales du médicament étaient de 8,5 à 100 mg/L avec les doses de 60 et 100 mg/kg/jour, de 2,1 à 9,7 mg/L avec la dose de 20 mg/kg/jour et de 0,4 à 1,5 mg/L avec la dose de 4 mg/kg/jour.

MINOCIN® a également été administré par voie intraveineuse à des chiens à des doses de 5, 10, 20 et 40 mg/kg/jour, gamme posologique très semblable à celle utilisée dans l'étude par voie orale, mais administrée pendant un mois. Surtout à la dose élevée de 40 mg/kg/jour, on a noté des effets indésirables, tels que perte de poids, diminution de l'appétit, érythème d'une durée, d'une intensité et d'une fréquence variable au niveau de la peau et des muqueuses visibles. Ces observations, à l'exception de l'érythème, étaient semblables à celles notées après une même dose de tétracycline. Ces données ont été obtenues avec des concentrations sériques de MINOCIN® de 95 mg/L, soit trois fois supérieures à celles obtenues avec la tétracycline (31 mg/L). Chez les chiens ayant reçu des injections intraveineuses de 5, 10 et 20 mg/kg/jour, on a noté des concentrations sériques de 4, 12 et 38 mg/L respectivement, à peu près sans effet toxique. Ces taux sériques sont nettement supérieurs aux taux nécessaires pour une efficacité thérapeutique chez l'homme. Dans le cadre de ces études, MINOCIN® semble avoir été aussi bien toléré par voie orale que par voie intraveineuse.

Des résultats semblables ont été obtenus suivant l'administration chronique de MINOCIN® par voie orale à des rats pendant une année complète.

Ces animaux avaient suivi un schéma posologique renfermant 0,008, 0,04, 0,2 et 1,0 de MINOCIN®, ce qui correspondait à des doses de 4,4 à 8,5, de 21,3 à 44,0, de 108 à 122 et de 593 à 812 mg/kg/jour; ces doses correspondaient à des concentrations plasmatiques matinales de 0,07 à 0,16, de 0,36 à 0,51, de 2,9 à 6,5 et de 17 à 50 mg/L respectivement. À l'exception de la coloration des dents (la dose correspondant au schéma de 0,04 % ou plus), du fémur et de la thyroïde, aucun signe notable de toxicité liée au produit n'a été relevé aux doses inférieures à 1 %.

On a constaté que MINOCIN®, comme les autres tétracyclines, produit une coloration de la thyroïde chez le rat, le chien, le singe et l'humain, mais non chez la souris. Ces études n'ont cependant pas montré d'effets sur la fonction thyroïdienne ni sur la croissance osseuse. Une étude de 23 mois portant sur l'action carcinogène du médicament chez le rat a démontré que MINOCIN® n'était pas carcinogène et que le pigment noir dans la thyroïde n'entraînait pas de modifications néoplasiques.

La biopsie thyroïdienne effectuée chez l'homme après l'administration de MINOCIN® et de tétracycline a révélé des dépôts de lipofuscine intraépithéliale dans les deux cas, dépôts considérés comme une quantité normale. Une baisse de la thyroxine, dans les limites de la normale, a été observée chez l'homme au cours d'études de la fonction thyroïdienne et semble indiquer une tendance à une hypothyroïdie relative.

Outre la coloration des dents et des os qui survient également avec les autres tétracyclines et la pigmentation de la thyroïde observée chez le rat, le chien et le singe, on a seulement noté des effets toxiques de MINOCIN® quand les concentrations sériques dépassaient considérablement les concentrations thérapeutiques. En conclusion, les études chroniques d'évaluation de l'innocuité indiquent que MINOCIN®

possède une bonne marge de sécurité entre le niveau sanguin thérapeutique et le niveau toxique.

Les études de reproduction menées chez les rats, les lapins et les chiens ont révélé, comme c'est le cas avec les autres tétracyclines, que MINOCIN® traverse la barrière placentaire, se retrouve dans les tissus fœtaux et peut produire, à une dose suffisamment élevée, des effets toxiques chez l'embryon, le fœtus ou le nouveau-né.

Les effets observés sur les produits de conception chez les rats et les lapins variaient d'un léger retard d'ossification et d'une légère déviation des côtes suivant la prise de doses orales de 70 mg/kg/jour chez les rats et de 25 mg/kg/jour chez les lapins durant la gestation à des signes plus marqués de retard d'ossification et à des changements morphologiques généraux et à la mort si la dose passait à 150 mg/kg/jour ou plus chez le fœtus du rat. Dans le cadre d'autres études, aucun effet nocif n'a été observé à des doses orales atteignant 100 mg/kg/jour chez le rat et 75 mg/kg/jour chez le lapin. Aucun effet indésirable attribuable à MINOCIN® n'a été observé chez les petits de 2 chiens ayant reçu deux doses quotidiennes de 20 mg/kg fractionnées en 2 prises égales, à partir du 35^e jour jusqu'au 62^e jour de la gestation.

BIBLIOGRAPHIE

- Anthony JR. Effect on deciduous and permanent teeth of tetracycline deposition in utero. *Postgrad Med* 1970;48(4):165-8.
- Back MC, Zinner SH, Wilcox C, Finland M. Efficacy of standard disc diffusion test as applied to susceptibility of *Staphylococcus Aureus* to tetracycline and minocycline. *J Lab Clin Med* 77(2), 1972.
- Bacon JF, Shenfield GM. Pregnancy attributable to interaction between tetracycline and oral contraceptives. *Br Med J* 1980;1:293.
- Benitz KF, Roberts GKS, Yusa A. Morphologic effects of minocycline in laboratory animals. *Toxicol Appl Pharm* 1967;11:150-70.
- Bernard B, Yin EJ, Simon HJ. Clinical pharmacologic studies with minocycline. *J Clin Pharm* 1971;332-48.
- Bevelander G, Cohan SQ. The effect on the rat fetus of transplacentally acquired tetracyclines. *Bio Neonat* 1962;4:365-70.
- Bhattacharjee SB, Pal B, Bhaumik G. Further studies on tetracycline-induced mutation in V79 Chinese hamster cells. *Mutat Res* 1984;135:211-7.
- Boucher D, Delast P. Développement post natal de la souris après traitement de la mère gestante et des descendants par les tétracyclines. *Compt Rend Soc Biol* 161:300-305,1967.
- Boudreaux JP, Hayes DH, Mizrahi S, Hussey J, Regenstein F, Balart L. Fulminant hepatic failure, hepatorenal syndrome, and necrotizing pancreatitis after minocycline hepatotoxicity. *Transplant Proc* 1993;25(2):1873.
- Burette A, Finet C, Prigogine T, De Roy G, Deltenre M. Acute hepatic injury associated with minocycline. *Arch Intern Med* 1984;144:1491-2.
- Carney S, Butcher RA, Dawborn JK, Pattison G. Minocycline excretion and distribution in relation to renal function in man. *Clin Exp Pharm Physiol* 1974;1:299-308.
- Cartwright AC, Hatfield HL, Yeadon A, London E. A comparison of the bioavailability of minocycline capsules and film-coated tablets. *J Antimicrob Chemother* 1975;1:317-22.
- Chiu AM, Chuenkongkaew WL, Cornblath WT, Trobe JD, Digre KB, Dotan SA, et al. Minocycline treatment and pseudotumor cerebri syndrome. *Am J Ophthalmol* 1998;126(1):116-21.
- Cohan SQ, Bevelander G, Timsic T. Growth inhibition of prematures receiving tetracyclines. *Am J Dis Child* 1963;105:453-61.

- Corcoran R, Castles JM. Tetracycline for acne vulgaris and possible teratogenesis. Br Med J 1977;2:807-8.
- Cunha BA, Comer JB, Jonas M. The Tetracyclines. Med Clin of North Am 1982;66(1):293-302.
- Danos EA. Apparent potentiation of warfarin activity by tetracycline. Clin Pharm. 1992;11:806-8.
- Données internes : Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals. Periodic Safety Update Report (PSUR); de février 1996 à décembre 1998.
- Davies MG, Kersey PJW. Acute hepatitis and exfoliative dermatitis associated with minocycline. BMJ 1989;298(6686):1523-4.
- Delaney RA, Wee D, Narayanaswamy TR. Pseudo-tumor cerebri and acne. Milit Med 1990;155(10):511.
- Fedorke J, Katz S and Allnoch H. In Vitro activity of minocycline, a new tetracycline. Amer J Med Sci 255:252-258 Apr 1968.
- Fields JP. Bulging fontanel: a complication of tetracycline therapy in infants. J Pediatr 1961;58(1):74-6.
- Frisk AR, Tunevall G. Minocycline: clinical evaluation, abstract of papers. Eighth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New York (Oct.) 1968 p. 49
- George CRP, Guinness MDG, Lark DJ, Evans RA. Minocycline toxicity in renal failure. Med J Aust 1973;1:640-1.
- Graber CD, Jervey LP, Martin F, Boltjes BH. In Vitro and In Vivo sensitivity of staphylococci and selected bacteria to minocycline and doxycycline. Abstracts of Papers, Eighth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New York (Oct.) 1968 p. 49.
- Grove Donald C, Randall WA. Assay methods of antibiotics: A laboratory manual. New York, 1955 Med Encyclopedia, (Follow the method for chlortetracycline.)
- Gugler R, Allgayer H. Effects of antacids on the clinical pharmacokinetics of drugs. An update. Clin Pharmacokinet 1990;18(3):210-19.
- Halme J, Aes J. Inhibition of collagen synthesis and bone calcification in foetal rat by tetracycline. Scand J Clin Lab Invest 21:4(Suppl 101)1968.
- Jao RL, Finland M. Susceptibility of mycoplasma pneumoniae to 21 antibiotics In Vitro. Amer J Med Sci 253:639-650 June 1967.
- Kasamaki A, Urasawa S. Induction of mutagenic activity by synergistic action of multiple chemicals. J Toxicol. Sci 1979;4:310-1.

- Kelly RG, Kanegis LA. Metabolism and tissue distribution of radioisotopically labeled minocycline. *Toxicol Appl Pharmacol* 11:171-183,1967.
- Kline AH, Blattner RJ, Lunin M. Transplacental effect of tetracyclines on teeth. *JAMA* 1964;188(2):178-80.
- Kasamaki A, Urasawa S. Induction of mutagenic activity by synergistic action of multiple chemicals. *J Toxicol. Sci* 1979;4:310-1.
- Krevsky S. The bulging fontanelle syndrome following tetracycline administration. *Mich Med* 1968;67(9):597-8.
- Kuck NA, Redin GS, Forbes M. Activity of minocycline and other tetracyclines against tetracycline-sensitive and resistant staphylococci. *Pro Soc Exp Biol Med* 136:479-481,1971.
- Lander CM. Minocycline-induced benign intracranial hypertension: *Clin Exp Neurol*. 1989;26:161-7.
- Lee AG. Pseudotumor cerebri after treatment with tetracycline and isotretinoin for acne. *Cutis*® 1995;55:165-8.
- Lepper MH, Dowling HF. Treatment of pneumococcal meningitis with penicillin compared with penicillin plus aureomycin. *Arch Intern Med* 1951;88:489-94.
- Lester MR. Sulfite sensitivity: significance in human health. *J Amer Coll Nutr* 1995;14(3):229-32.
- Leyden JJ. Absorption of minocycline hydrochloride and tetracycline hydrochloride. Effect of food, milk, and iron. *J Am Acad Dermatol* 1985;12:308-312.
- Lewis PA, Kearney PJ. Pseudotumor cerebri induced by minocycline treatment for acne vulgaris. *Acta Dermato Venereologica* 1997;77(1):83.
- Little PJ, Bailey RR. Tetracyclines and renal failure. *N Z Med J* 1970;72(460):183-4.
- Macdonald H. Effect of food and milk on absorption of minocycline. *American Cyanamid Company Clinical Study* 66-37, 168-79, 1967.
- Macdonald H, Kelly RG, Allen ES, Noble JF, Kanegis LA. Pharmacokinetic studies on minocycline in man. *Clin Pharm Ther* 1973;14(5):852-61.
- Malcolm A, Heap TR, Eckstein RP, Lunzer MR. Minocycline-induced liver injury. *Amer J Gastroenterol* 1996;91(8):1641-3.
- McGregor DB, Brown AG, Howgate S, McBride D, Riach C, Casprary WJ. Responses of the L5178Y mouse *Lymphoma* cell forward mutation assay. V:27 coded chemicals. *Environ Mol Mutagen* 1991;17:196-219.
- McHenry MC, Gavan TL, Vidt DG, Jameson S, Wagner JG. Minocycline in renal failure. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 13:146,1972.

- Min DI, Burke PA, Lewis WD, Jenkins RL. Acute Hepatic Failure Associated with Oral Minocycline: A case report. *Pharmacotherapy* 1992;12(1):68-71.
- Monographie de MINOCIN[®], Professional Services Lederle Laboratories, 1990.
- Minutello JS, Dimayuga RG, Carter J. Pseudotumor cerebri, a rare adverse reaction to tetracycline therapy: A case report. *J Periodontol* 1988;59(12):848-51.
- Naline E, Sanceaume M, Toty L, Bakdach H, Pays M, Advenier C. Penetration of Minocycline into lung tissues. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:402-4.
- Neuvonen PJ, Pentikainen PJ, Gothoni G. Inhibition of iron absorption by tetracycline {letter}. *Br J Clin Pharmacol* 1975;2(1):94-6.
- Nishijima S, Namura S, Kawai S, Akamatsu H, Asada Y, Kawabata S. Sensitivity of *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus pyogenes* isolated from skin infections in 1992 to antimicrobial agents. *J Dermatol* 1994;21:233-8.
- Noble JF, Kanegis LA, Hallesy DW. Short-term toxicity and observations on certain aspects of the pharmacology of a unique tetracycline - minocycline. *Toxicol Appl Pharmacol* 11:128-149,1967.
- Pellagali GV, d'Angelo A. Effetto della tetracycline cloridrato sulla comparsa dei nuclei di ossificazione di embrioni di ratto. *Bull Soc Ital Sper* 40:13211324,1964.
- Posner AC, Prigot A, Konicoff NG. Further observations on the use of tetracycline hydrochloride in prophylaxis and treatment of obstetric infections. In Welch, H, and Morti-Ibanex, F, eds. *Antibiotics Annual 1954-1955*. New York Medical Encyclopedia, Inc. 1955:594-8.
- Redin GS. Antibacterial activity in mice of minocycline, a new tetracycline. *Antimicrob Ag Chemother* p. 371-376,1966.
- Renzini G, Bevilacqua RL, Boemi G, Ravagnan L. Antimicrobial In Vitro and In Vivo activity of a new tetracycline, CL 59, 806. *Antibiotica* 5:241-261. (Dec.) 1967.
- Sadowski DC. Drug interactions with antacids: mechanisms and clinical significance. *Drug Saf* 1994;11:395-407.
- Saito K, Jujo T, Hashizume I, Yamada T, Onaya T, Uehara T, et al. Studies on goitrogenic action of minocycline and related compounds. *Endocrinology* 1972;90(5):1192-201.
- Saivin S, Houin G. Clinical pharmacokinetics of doxycycline and minocycline. *Clin Pharmacokinet* 1988;15:355-66.
- Saxen L. Effect of tetracycline on osteogenesis In Vitro. *J Exper Zool* 162:269-294,1966.
- Schlegal PN, Chang TSK, Marshall FF. Antibiotics: potential hazards to male fertility. *Fertil Steril* 1991;55(2):235-42.

- Searcy RL, Craig RG, Foreman JA, Berququist LM. Blood clotting anomalies with intensive tetracycline therapy. *Clin Res* 1965;12:230.
- Segal BM. Photosensitivity, nail discoloration, and onycholysis: side effects of tetracycline therapy. *Arch Intern Med* 1963;112:165-7.
- Shils ME. Renal disease and the metabolic effects of tetracycline. *Ann Intern Med* 1963;58:389-408.
- Sklenar I, Spring P, Dettli L. One-dose and multiple-dose kinetics of minocycline in patients with renal disease. *Agents Actions* 1977;7(3):369-77.
- Steigbigel NH, McCall CE, Reed CW and Finland M. Antibacterial action of "Broad Spectrum" Penicillins, cephalosporins and other antibiotics against gram-negative bacilli isolated from bacteremic patients. *Ann N Y Acad Sci* 145:224-236(Sept. 27)1967.
- Steigbigel NH, Reed CW, Finland M. Susceptibility of common pathogenic bacteria to seven tetracycline antibiotics *In Vitro*. *Amer J Med Sci* 225:179-195 Mar 1968.
- Steigbigel NH, Reed CW, Finland M. Absorption and excretion of five tetracycline analogues in normal young men. *Amer J Med Sci* 255:296-312 May 1968.
- Steiner G, Bradford W, Craig JM. Tetracycline-induced abortion in the rat. *Lab Invest* 1965;14(8):1456-63.
- Traub WH, Leonhard B. Comparative susceptibility of clinical group A, B, C, F, and G β -hemolytic streptococcal isolates to 24 antimicrobial drugs. *Chemother* 1997;43:10-20.
- Wallman IS, Hilton HB. Teeth pigmented by tetracycline. *Lancet* 1962;1:827-9.
- Walters BNJ, Gubbay SS. Tetracycline and benign intracranial hypertension: report of five cases. *BMJ* 1981;282(6257):19-20.
- Weller M, Klockgether T. Minocycline-induced benign intracranial hypertension. *J. Neurology* 1998;245(1):55.
- Welling PG, Shaw WR, Uman SJ, Tse FLS, Craig WA. Pharmacokinetics of minocycline in renal failure. *Antimicrob Agents Chemother* 1975;8:532-7.
- Williams DN, Laughlin LW, Lee YH. Minocycline: possible vestibular side-effects. *Lancet* 1974;2:744-6.
- Zachariassen RD. Loss of oral contraceptive efficacy by concurrent antibiotic administration. *Women Health*. 1994;22(1):17-26.