

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Prpms-MINOCYCLINE**

(Chlorhydrate de minocycline en capsule, USP)

**50 et 100 mg  
exprimés en minocycline base**

Antibiotique

**PHARMASCIENCE INC.**  
6111 Royalmount Ave., Suite #100  
Montréal, Québec  
H4P 2T4

Date de révision :  
04 septembre 2018

[www.pharmascience.com](http://www.pharmascience.com)

N° de contrôle : 219639

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### Pr pms-MINOCYCLINE

(Chlorhydrate de minocycline en capsule, USP)

### Antibiotique

### ACTION

pms-MINOCYCLINE est une tétracycline qui exerce une action antibactérienne contre certains micro-organismes gram-négatifs et gram-positifs. L'action de pms-MINOCYCLINE est principalement bactériostatique et on croit que son effet antimicrobien se manifeste par l'inhibition de la synthèse protéique.

L'étude de biodisponibilité a été menée auprès de volontaires en santé au moyen de capsules de 100 mg de pms-MINOCYCLINE. La vitesse et le taux d'absorption du chlorhydrate de minocycline après l'administration d'une dose unique de 100 mg de pms-MINOCYCLINE et du produit de marque ont été mesurés et comparés. Les données pharmacocinétiques sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Moyenne géométrique  
Moyenne arithmétique (CV %)

PARAMÈTRE	pms-MINOCYCLINE en capsule dosée à 100 mg (Pharmascience Inc.)	MINOCIN® en capsule dosée à 100 mg (Lederle Cyanamid, Canada)	RAPPORT DES MOYENNES %
ASC <sub>0-t</sub> (ng h/mL)	10013,46 10290,9 (22, 4 %)	10274,29 10541,2 (23,0 %)	97,5 % (97,6 %)*** 97,6 %
ASC <sub>inf</sub> (ng h/mL)	12050,56 12292,1 (19,9 %)	10274,29 10541,2 (23,0 %)	97,6 % (97,7 %)*** 97,6 %
C <sub>max</sub> (ng/mL)	698,06 711,66 (19,6 %)	737,61 745,30 (14,6 %)	94,6% (94,7 %)*** 95,5 %
T <sub>max</sub> * (h)	1,729 (47,5 %)	1,901 (43,4 %)	S.O.
T <sub>½</sub> * (h)	14,70 (19,8 %)	15,00 (17,4 %)	S.O.

\* Le T<sub>max</sub> et la T<sub>½</sub> sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (CV %).

\*\*\*rapport des moyennes du produit à tester corrigé pour tenir compte de la puissance d'action

## **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

pms-MINOCYCLINE (chlorhydrate de minocycline) peut être indiqué pour le traitement des infections suivantes causées par les souches sensibles des micro-organismes en cause:

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

Infections des voies urinaires : cystite, gonorrhée, pyélonéphrite causées par *Escherichia coli*, l'espèce *Proteus*, l'espèce *Klebsiella*, *Enterobacter aerogenes*, *Neisseria gonorrhoea*.

Lorsque la pénicilline est contre-indiquée, pms-MINOCYCLINE 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 pyodermie causés par *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, l'espèce *Proteus*, *Escherichia coli*. Bien que les tétracyclines ne soient pas considérées comme le médicament de prédilection dans le traitement des infections staphylococciques et streptococciques, pms-MINOCYCLINE peut être utile dans les situations où ces micro-organismes se révèlent résistants à d'autres agents mais sensibles à pms-MINOCYCLINE. L'évaluation bactérienne des cas cliniques où *Proteus* est le micro-organisme en cause, indique qu'on peut prévoir un taux de succès relativement inférieur en la présence de ces micro-organismes.

Infections des voies respiratoires : bronchite, pharyngite, pneumonie, bronchopneumonie, sinusite et amygdalite causées par *Haemophilus influenzae*, l'espèce *Klebsiella*, l'espèce *Enterobacter*. Les tétracyclines ne devraient pas être prescrites pour les 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:**

De rares cas de réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, y compris l'état de choc et la mort, ont été associés à l'administration de chlorhydrate de minocycline.

### **Troubles gastro-intestinaux**

#### **Diarrhée et colite à *Clostridium difficile***

Des cas de diarrhée et de colite à *Clostridium difficile* ont été signalés à la suite de l'administration de nombreux agents antibactériens, y compris la minocycline (voir la section intitulée EFFETS INDÉSIRABLES). Ce type d'affection peut aller de la diarrhée légère à la colite mortelle. Il est important d'envisager un diagnostic de diarrhée ou de colite à *Clostridium difficile* chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, une colite pseudo-membraneuse, un syndrome colectasique ou une perforation du côlon à la suite de l'administration de tout agent antibactérien. On a rapporté que ce type d'affection à *Clostridium difficile* pouvait se manifester plus de deux mois après l'administration de l'agent antibactérien.

Les agents antibactériens peuvent modifier la flore normale du côlon et permettre la prolifération de *Clostridium difficile*. Cette bactérie produit des toxines A et B qui contribuent au développement de la diarrhée ou de la colite à *Clostridium difficile*. Cette affection peut entraîner une morbidité et une mortalité importantes et être réfractaire au traitement antimicrobien.

Si la diarrhée ou la colite à *Clostridium difficile* est soupçonnée ou confirmée, les mesures thérapeutiques appropriées doivent être prises. Les cas bénins de diarrhée et de colite à *Clostridium difficile* répondent habituellement à l'arrêt du traitement antibactérien qui n'est pas dirigé contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou graves, il faut songer à administrer des liquides et des électrolytes, à donner un supplément protéique et à administrer un traitement antibactérien efficace sur le plan clinique contre *Clostridium difficile*. Une évaluation chirurgicale est indiquée sur le plan clinique puisqu'une intervention chirurgicale peut se révéler nécessaire dans certains cas graves.

### **Nouveau-nés, nourrissons et enfants :**

Le chlorhydrate de minocycline est contre-indiqué chez les enfants de moins de 13 ans (voir CONTRE-INDICATIONS). L'emploi des tétracyclines, y compris le 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). Cette dyschromie survient plus fréquemment après un traitement prolongé, mais a été observée après un traitement de courte durée. Des cas d'hypoplasie de l'émail ont aussi été observés. Toutes les tétracyclines, y compris le chlorhydrate de minocycline, administrées pendant le dernier trimestre de la grossesse forment un complexe stable avec le calcium dans l'ensemble du squelette fœtal humain. Une baisse du taux de croissance du péroné a été observée chez les nourrissons humains

prématurés à qui on a administré de la tétracycline par voie orale à des doses de 25 mg/kg toutes les 6 heures. Cet effet est apparu comme étant réversible dès l'arrêt du traitement.

Des cas d'anomalies congénitales, dont des anomalies réductionnelles des membres, ont été signalés après la commercialisation du médicament.

#### Grossesse et allaitement :

L'emploi des tétracyclines, y compris le chlorhydrate de minocycline, est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (voir CONTRE-INDICATIONS) à cause des effets indésirables possibles sur le développement des dents et des os chez le fœtus et le nouveau-né. Les résultats des études menées chez l'animal 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 à un retard de développement du squelette). Si la patiente prend du chlorhydrate de minocycline pendant la grossesse ou si elle devient enceinte pendant le traitement, elle doit être informée des risques potentiels pour le fœtus.

Des signes d'embryotoxicité ont également été observés chez les animaux traités au début de la gestation. L'innocuité du chlorhydrate de minocycline administré pendant la grossesse n'a pas été établie.

Les tétracyclines, y compris le chlorhydrate de minocycline, sont excrétées dans le lait maternel. Par conséquent, la décision d'interrompre l'allaitement ou le traitement par la minocycline doit être prise.

#### Fertilité:

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

#### Personnes âgées:

Les études cliniques menées sur le chlorhydrate de minocycline 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:

On recommande d'éviter d'administrer le chlorhydrate de minocycline en association avec la pénicilline, étant donné que certains agents bactériostatiques peuvent entraver l'action bactéricide de la pénicilline.

#### Traitement des infections streptococciques:

Le chlorhydrate de minocycline ne devrait pas servir au traitement des affections streptococciques à moins que l'antibiogramme ne révèle une sensibilité au médicament, car

la plupart des streptocoques sont résistants aux tétracyclines. Si l'on juge nécessaire de traiter par le chlorhydrate de minocycline une infection causée par des streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A, le traitement doit durer au moins dix jours.

#### Insuffisance rénale:

En présence d'une insuffisance rénale importante, les doses habituelles administrées par voie orale peuvent entraîner des accumulations générales excessives de chlorhydrate de minocycline et un risque de toxicité hépatique. Dans une telle situation, il serait préférable d'utiliser des doses inférieures à la norme. Si le traitement se prolonge, il est recommandé de déterminer les concentrations sériques du médicament après le traitement initial.

L'action antianabolique des tétracyclines peut provoquer une élévation des taux sanguins d'azote uréique liée à la dose. Par conséquent, chez les patients qui présentent une insuffisance rénale importante, les concentrations sériques élevées de chlorhydrate de minocycline peuvent entraîner une azotémie, une hypophosphatémie et une acidose.

De rares cas d'insuffisance rénale, y compris la néphrite interstitielle, ont été rapportés.

#### 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, le chlorhydrate de minocycline peut aggraver les symptômes associés au lupus érythémateux. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence au moment d'administrer 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 le chlorhydrate de minocycline diminue l'activité de la prothrombine plasmatique. Par conséquent, l'état des patients recevant des anticoagulants devrait être vérifié régulièrement et une diminution de la dose de l'anticoagulant peut se révéler nécessaire. Des cas où les micro-organismes dans l'intestin ont entravé la synthèse de la vitamine K ont été signalés.

#### Myasthénie grave:

Le chlorhydrate de minocycline 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 le chlorhydrate de minocycline 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, le chlorhydrate de minocycline 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 le chlorhydrate de minocycline.

Contraceptifs oraux:

On a laissé entendre que l'administration concomitante de tétracycline et de préparations de contraceptifs serait associée à une diminution de l'efficacité du contraceptif et à une augmentation de l'incidence 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 pms-MINOCYCLINE aux enfants de moins de 13 ans est contre-indiquée.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés:

Des manifestations très rares et graves ont été observées à la suite de l'administration de chlorhydrate de minocycline, dont le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse. Il faut cesser le traitement par le chlorhydrate de minocycline si l'on soupçonne l'une ou l'autre de ces réactions cutanées graves.

Hypertension intracrânienne:

On a relevé une protubérance des fontanelles chez des nourrissons qui recevaient les doses thérapeutiques maximales recommandées de certaines tétracyclines, y compris le

chlorhydrate de minocycline. 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 diplopie. 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:

Il faut recommander aux patients d'éviter de s'exposer directement au soleil ou aux rayons ultraviolets s'ils prennent du chlorhydrate de minocycline ou toute autre tétracycline et il faut cesser le traitement dès le premier signe d'érythème ou de malaise. Une photosensibilité se manifestant comme un véritable coup de soleil a été notée chez certaines personnes prenant des tétracyclines. Les études effectuées jusqu'ici indiquent que les cas de photosensibilité sont rares chez les patients traités par le chlorhydrate de minocycline.

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

Les patients traités par le chlorhydrate de minocycline peuvent présenter des céphalées, une sensation ébrieuse, des étourdissements, des acouphènes ou le vertige (plus courant chez les femmes). De rares cas de baisse d'acuité auditive ont été rapportés chez les patients traités par le chlorhydrate de minocycline. L'administration de chlorhydrate de minocycline à des doses supérieures à celles recommandées peut provoquer une augmentation de la fréquence et de l'intensité de ces symptômes. Il faut avertir les patients d'éviter de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines comportant un risque d'accident pendant le traitement par le chlorhydrate de minocycline. Ces symptômes disparaissent parfois pendant le traitement et, de façon générale, cessent rapidement dès l'arrêt du traitement.

#### Prolifération de microorganismes résistants:

Comme tout antibiotique, le chlorhydrate de minocycline peut favoriser la prolifération des micro-organismes résistants (y compris les champignons). Si une surinfection se manifeste, il faut cesser l'administration du chlorhydrate de minocycline et instaurer le traitement approprié.

#### Sensibilité croisée:

La résistance croisée à un grand nombre d'antibiotiques peut se développer rapidement chez plusieurs espèces de micro-organismes. C'est un facteur que le clinicien devrait considérer si le traitement à pms-MINOCYCLINE ne donne pas les résultats escomptés.

L'incidence de la résistance des streptocoques hémolytiques à pms-MINOCYCLINE est le plus élevée dans le cas des souches présentes dans les infections des oreilles, des plaies et de la peau. Des études de culture et de sensibilité devraient être effectuées chaque fois que

cela est possible et de façon systématique quand on soupçonne une infection streptococcique. Comme les réactions de sensibilité sont plus susceptibles de se produire chez des personnes ayant des antécédents d'allergies, d'asthme, de rhume des foies ou d'urticaire, il faut faire preuve de prudence au moment d'administrer pms-MINOCYCLINE à ces patients.

#### Traitement de la gonorrhée:

Avant de traiter une gonorrhée, il faut s'assurer de l'absence de syphilis par un examen des lésions au microscope à fond noir. Il est recommandé de refaire les tests sérologiques de la syphilis tous les mois pendant 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 le chlorhydrate de minocycline 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 chlorhydrate de minocycline 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 chlorhydrate de minocycline.

#### Interactions avec les aliments:

Les aliments et (ou) le lait peuvent retarder l'absorption de la tétracycline. Le chlorhydrate de minocycline n'est pas influencé au même degré.

Dans une étude de Leyden, l'absorption d'une dose unique de 100 mg de minocycline a été inhibée par l'ingestion d'aliments solides dans une proportion de 13 % (mesurée par une

diminution de la concentration sérique moyenne), et l'absorption d'une dose unique 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 diminuait de 27 % et celle de la tétracycline, de 65 %. On ignore l'importance clinique de cette baisse des concentrations sériques.

#### Épreuves de laboratoire:

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

#### Contraceptifs oraux:

L'administration concurrente de tétracyclines et de contraceptifs oraux peut nuire à l'efficacité de ces derniers.

#### Rétinoïdes:

Il faut éviter d'administrer de l'isotrétinoïne, d'autres rétinoïdes généraux ou du rétinol juste avant, pendant ou juste après le traitement par la minocycline. Chacun de ces agents administrés en monothérapie a été associé au syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne.

#### Alcaloïdes de l'ergot:

Il existe un risque accru d'ergotisme lorsque des alcaloïdes de l'ergot de seigle ou des dérivés de ceux-ci sont administrés en même temps que des tétracyclines.

#### Effets indésirables – syndromes:

Les syndromes qui suivent ont été signalés. Dans certains cas où ces syndromes se sont manifestés, des morts ont été rapportées (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Comme dans le cas d'autres effets indésirables graves, il faut cesser immédiatement l'administration du médicament en présence de l'un de ces syndromes :

- Syndrome d'hypersensibilité consistant en une réaction cutanée (comme une éruption cutanée ou une dermatite exfoliatrice), une éosinophilie et une ou plusieurs des manifestations suivantes : hépatite, pneumopathie inflammatoire, néphrite, myocardite, péricardite. Le patient peut également présenter de la fièvre ou une lymphadénopathie.
- Syndrome lupoïde consistant en la présence d'anticorps antinucléaires positifs, d'arthralgie, d'arthrite, de raideur articulaire ou d'œdème articulaire et de l'une des manifestations suivantes : fièvre, myalgie, hépatite, éruption cutanée, vascularite.
- Pseudo-maladie sérique consistant en la présence de fièvre, d'urticaire ou d'une éruption cutanée ainsi que d'arthralgie, d'arthrite, de raideur articulaire ou d'œdème articulaire. Le patient peut également présenter une éosinophilie.

## EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été observés après l'administration d'analogues de la tétracycline, y compris le chlorhydrate de minocycline :

- (a) Système nerveux central : Des cas d'élévation de la pression intracrânienne, de sensation ébrieuse, d'étourdissements ou de vertige et, plus rarement, d'évanouissement dont l'incidence est variable mais se chiffre en moyenne à environ 7 % ont été signalés chez les patients traités par le chlorhydrate de minocycline. De façon générale, ces symptômes disparaissent rapidement lorsqu'on cesse l'administration du médicament. Des cas de troubles auditifs, d'acouphènes, de céphalées, de convulsions, de sédation, d'hypesthésie ou de paresthésie ont également été signalés.
- (b) Appareil digestif : Des cas d'anorexie, de nausées, de vomissements, de diarrhée, de stomatite, de glossite, d'entéocolite, de pancréatite, de prurit anal, de constipation, de dyspepsie, de dysphagie, de lésions inflammatoires (avec prolifération candidosique) dans la région ano-vulvaire, d'augmentation du taux d'enzymes hépatiques ainsi que de rares cas d'hépatite et d'insuffisance hépatique aiguë ont été signalés. De rares cas d'œsophagite et d'ulcère œsophagien ont également été rapportés chez des patients ayant pris des antibiotiques de la classe des tétracyclines en capsule et en comprimé. La plupart de ces patients avaient pris le médicament juste avant d'aller au lit. De très rares cas de colite pseudo-membraneuse ont été signalés.
- (c) Dents et os : Des cas de dyschromie dentaire (jaune-gris-brun) ont été rapportés chez des enfants dont la mère avait reçu une tétracycline, y compris le chlorhydrate de minocycline, dans la seconde moitié de la grossesse, et chez des 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. Une hypoplasie de l'émail a aussi été signalée chez quelques enfants.  
Quelques rares cas de dyschromie des os et des dents ont été signalés chez les adolescents et les adultes ayant reçu un traitement prolongé par le chlorhydrate de minocycline. Les effets peuvent être irréversibles. Le mécanisme de la dyschromie n'est pas encore bien compris, mais il semble être provoqué par la formation d'un complexe stable avec le fer. De très rares cas d'arthrite, de raideur articulaire et d'œdème articulaire ont été signalés.
- (d) Fonction rénale : Une élévation du taux sanguin d'azote uréique, apparemment proportionnelle à la dose, a été signalée. Une excrétion accrue d'azote et de sodium a également été rapportée. De rares cas d'insuffisance rénale, y compris la néphrite interstitielle, ont été rapportés.

- (e) Peau : Éruptions érythémateuses et maculopapuleuses. De rares cas d'alopecie, d'éruption fixe d'origine médicamenteuse, de photosensibilité, de prurit, d'éruption cutanée, d'urticaire, d'onycholyse, de dyschromie 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 ont été rapportés. Des lésions apparues sur le gland du pénis ont causé une balanite. Des patients prenant du chlorhydrate de minocycline ont présenté des manifestations graves et très rares dont un œdème de Quinke, une dermatite exfoliatrice, une hyperpigmentation des ongles, le syndrome de Stevens-Johnson, une vascularite et une érythrodermie bulleuse avec épidermolyse. Il faut cesser le traitement par le chlorhydrate de minocycline si l'on soupçonne l'une de ces réactions cutanées graves.
- (f) Réactions d'hypersensibilité : Urticaire, angioneurose cutanée, polyarthralgie, anaphylaxie ou réactions anaphylactoïdes (y compris l'état de choc et la mort), 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) Le syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne chez l'adulte a été associé à l'utilisation des tétracyclines. Les manifestations cliniques habituelles sont les céphalées et la vision trouble. Une protubérance des fontanelles a été associée à l'administration de tétracycline chez le nourrisson. Bien qu'en général ces deux états pathologiques et leurs symptômes disparaissent rapidement après l'arrêt du traitement par la tétracycline, la possibilité de séquelles permanentes existe.
- (i) Appareil respiratoire : De rares cas de toux et de dyspnée et de très rares cas de bronchospasme, d'exacerbations d'asthme, d'éosinophilie pulmonaire et de pneumopathie inflammatoire de fréquence indéterminée ont été signalés.
- (j) Autres : Fièvre, élévation du taux d'enzymes hépatiques, y compris les taux d'ASAT ou d'ALAT, cholestase hépatique, insuffisance hépatique (y compris les cas de mortalité), hyperbilirubinémie, ictère, hépatite autoimmune, anémie hémolytique, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, éosinophilie ainsi que pancytopenie et agranulocytose. Comme avec les autres tétracyclines, des cas de dyschromie microscopique brun noir de la thyroïde ont été observés lorsque le chlorhydrate de minocycline a été administré pendant une période prolongée. Des anomalies de la fonction thyroïdienne ont été signalées très rarement. En présence de réactions indésirables ou d'idiosyncrasie, il faut cesser l'administration du chlorhydrate de minocycline et instaurer un traitement de remplacement approprié. De très rares cas de candidose buccale et ano-vulvaire et de vulvo-vaginite ont aussi été signalés. Également, de très rares cas de coloration anormale des sécrétions ont été rapportés.

### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### **3 façons de signaler :**

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste
  - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
  - Adresse postale : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse : 1908C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet.

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

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

### **Signes et symptômes :**

Étourdissements, nausées, vomissements, douleurs abdominales, hémorragie intestinale, hypotension, léthargie, coma, acidose, azotémie sans élévation concomitante du taux de 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 traiter une surdose médicamenteuse présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Les capsules doivent être avalées entières. On NE DOIT PAS ouvrir, diviser, écraser ou mâcher les capsules.

### **Enfants âgés de 13 ans ou plus :**

La dose habituelle de pms-MINOCYCLINE (chlorhydrate de minocycline) est de 4 mg/kg comme dose d'attaque, suivie de 2 mg/kg toutes les 12 heures. Le chlorhydrate de minocycline est contre-indiqué aux enfants de moins de 13 ans n'est pas recommandée (voir CONTRE-INDICATIONS).

### **Adultes :**

La dose habituelle de pms-MINOCYCLINE administrée par voie orale est de 100 ou de 200 mg comme dose d'attaque, suivie de 100 mg/kg toutes les 12 heures. Si l'on préfère des doses plus fréquentes, on peut administrer 2 ou 4 doses d'attaque de 50 mg, suivies d'une dose de 50 mg toutes les 6 heures. Il est recommandé de poursuivre le traitement pendant 1 ou 2 jours après la disparition de la fièvre ou des symptômes caractéristiques.

Pour le traitement de la syphilis, pms-MINOCYCLINE doit être administré pendant 10 ou 15 jours. Il est recommandé de suivre ces patients de près et d'effectuer des analyses de laboratoire.

Traitement concomitant : Les antiacides renfermant de l'aluminium, du calcium ou du magnésium et (ou) les préparations contenant du fer entravent l'absorption et ne devraient pas être administrés aux patients qui prennent pms-MINOCYCLINE.

Le choix des doses pour un patient âgé doit se faire avec précaution, en commençant à l'extrémité inférieure de l'éventail posologique, ce qui reflète la fréquence plus élevée de ralentissement des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, d'affections concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### CHIMIE :

Nom commercial

pms-MINOCYCLINE

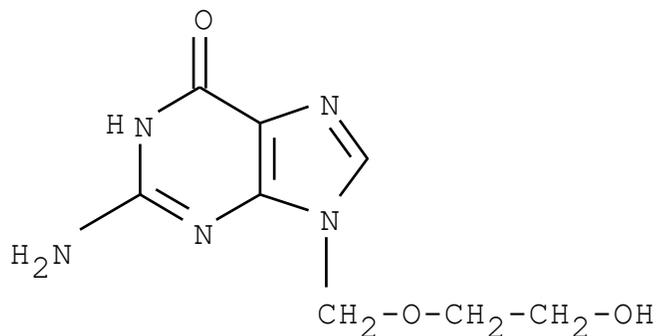
Nom propre

chlorhydrate de minocycline

Nom 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-naphthacèncarboxamide.

Formule développée



Formule moléculaire C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>. HCl

Masse 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.

## **COMPOSITION**

Chaque capsule de pms-MINOCYCLINE contient les ingrédients suivants : lactose monohydraté (séché par pulvérisation), amidon de maïs, stéarate de magnésium, capsule n° 3 : enveloppe orange moyen OP « G » / orange moyen OP « M50 »\*, capsule n° 2 : enveloppe lavande OP « G » / orange moyen OP « M100 »\*\* , encre\*\*\*.

\* L'enveloppe du corps de la capsule (orange moyen opaque) contient les ingrédients suivants : jaune de quinoléine, rouge allura AC, dioxyde de titane, gélatine NF.

\*\* L'enveloppe du capuchon de la capsule (lavande opaque) contient les ingrédients suivants : bleu brillant F.C.F, rouge allura AC, D&C rouge n° 28, dioxyde de titane, gélatine NF.

\*\*\* L'encre contient les ingrédients suivants : vernis pharmaceutique (modifié) dans l'alcool SD-45, oxyde de fer noir synthétique, ASD de qualité 3A, laque d'aluminium carmin d'indigo, laque d'aluminium rouge allura AC, laque d'aluminium bleu brillant F.C.F, laque d'aluminium jaune de quinoléine, alcool butylique et propylèneglycol.

Recommandations relatives à la stabilité et à l'entreposage : Conserver à une température comprise entre 15 et 30 °C, à l'abri de la lumière.

## **PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES**

### Présentation :

pms-MINOCYCLINE est disponible en capsules de 50 et de 100 mg.  
Sa puissance est calculée en fonction d'une minocycline base.

### Description :

Capsule dosée à 50 mg : Capsule de gélatine dure dont le corps est de couleur orange moyen et le capuchon, opaque, est de couleur orange moyen. Le corps porte l'inscription « M50 » et le capuchon, l'inscription « G », toutes deux imprimées en noir.

Capsule dosée à 100 mg : Capsule de gélatine dure dont le corps est de couleur orange moyen et le capuchon, opaque, est de couleur orange lavande. Le corps porte l'inscription « M100 » et le capuchon, l'inscription « G », toutes deux imprimées en noir.

### Format des emballages :

pms-MINOCYCLINE en capsule dosée à 50 mg : Flacons de 100 capsules.  
pms-MINOCYCLINE en capsule dosée à 100 mg : Flacons de 100 capsules.

## MICROBIOLOGIE

Cette évaluation de l'activité *in vitro* de la minocycline contre des isolats cliniques a été faite à partir des données présentées dans 130 articles publiés de 1967 à 1980. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) de la minocycline contre les isolats cliniques représentant des bactéries gram-positives et gram-négatives, des Actinomycètes, des bactéries acido-résistantes et anaérobies ainsi que des *Mycoplasma* ont été enregistrées et consignées dans un fichier d'une base de données informatisée. Le pourcentage d'isolats cliniques inhibés à diverses concentrations de l'antibiotique a été déterminé directement à partir du nombre total d'isolats analysés par un programme d'analyse statistique assisté par ordinateur.

BACTÉRIES	N <sup>bre</sup> de souches analysées	N <sup>bre</sup> cumulatif de souches inhibées aux concentrations de minocycline indiquées (mg/mL)			
		≤ 1	≤ 4	≤ 8	≤ 16
<b>GRAM-POSITIVES</b>					
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 301	77	91	96	98
<i>Staphylococcus aureus</i> – résistante à la méticilline	13	38	100		
<i>Staphylococcus aureus</i> – résistante à la pénicilline	100	100			
<i>Staphylococcus aureus</i> – résistante à la tétracycline	736	50	75	84	93
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	577	89	94	95	98
<i>Staphylococcus epidermidis</i> – résistante à la méticilline	19	21	89	95	95
Espèce <i>Staphylococcus</i> –	775	82	89	96	99
Espèce <i>Staphylococcus</i> – résistante à la tétracycline	46	48	100		
<i>Staphylococcus</i> bêta-hémolytique	654	73	83	95	99
<i>Streptococcus</i> du groupe des entérocoques	844	18	23	28	46
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	508	78	88	96	99
<i>Streptococcus pneumoniae</i> – résistante à la tétracycline	70	27	57	96	100
<b>GRAM-NÉGATIVES</b>					
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	456	95	99	100	
Espèce <i>Acinetobacter</i>	56	96	100		
<i>Bordetella pertussis</i>	23	100			
Espèce <i>Brucella</i>	127	75	100		
Espèce <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
Espèce <i>Enterobacter</i>	310	7	78	91	95
<i>Escherichia coli</i>	1 538	33	56	69	78

BACTÉRIES	N <sup>bre</sup> de souches analysées	N <sup>bre</sup> cumulatif de souches inhibées aux concentrations de minocycline indiquées (mg/mL)			
		≤ 1	≤ 4	≤ 8	≤ 16
<i>Haemophilus influenzae</i>	385	62	90	98	100
Espèce <i>Haemophilus</i>	182	89	98	99	100
<i>Klebsiella</i> – groupe des <i>Enterobacter</i>	309	30	48	59	68
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	299	2	35	53	69
Espèce <i>Klebsiella</i>	247	7	49	62	74
<i>Legionella pneumophila</i>	21	62	100		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1 082	97	100		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> – productrice de pénicillinase	50	90	100		
<i>Neisseria meningitidis</i>	613	94	100		
Espèce <i>Proteus</i> productrice d'indole	102	1	30	47	61
<i>Proteus mirabilis</i>	382	4	12	32	46
Espèce <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
Espèce <i>Pseudomonas</i>	68	68	90	91	91
Espèce <i>Salmonella</i>	128	2	59	76	80
Espèce <i>Salmonella</i> – résistante à la tétracycline	123	0	73	92	100
Espèce <i>Serratia</i>	341	0	23	37	55
Espèce <i>Shigella</i>	90	28	66	80	86
<i>Vibrio cholerae</i> type Eltor	203	61	100		
Espèce <i>Vibrio</i>	367	53	100		
Espèce <i>Yersinia</i>	212	94	100		

BACTÉRIES	N <sup>bre</sup> de souches analysées	N <sup>bre</sup> cumulatif de souches inhibées aux concentrations de minocycline indiquées (mg/mL)			
		≤ 1	≤ 4	≤ 8	≤ 16
<b>BACTÉRIES ACIDO-RÉSISTANTES</b>					
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	5	0	0	80	100
Espèce <i>Mycobacterium</i>	90	4	26	71	74
<b>ACTINOMYCÈTES</b>					
<i>Actinomyces israeli</i>	31	100			
Espèce <i>Actinomyces</i>	110	89	95	100	
<i>Nocardia asteroides</i>	84	1	89	100	
Espèce <i>Nocardia</i>	74	30	91	99	100
<b>MYCOPLASMA</b>					
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	14	100			
Espèce <i>Mycoplasma</i>	223	85	91	92	93
<b>CHLAMYDIA</b>					
<i>Chlamydia trachomatis</i>	3	100			
<b>ANAÉROBIES</b>					
<i>Bacteroides fragilis</i>	673	44	80	97	99
Espèce <i>Bacteroides</i>	431	58	77	90	92
<i>Campylobacter fetus</i>	97	90	91	91	91
Espèce <i>Clostridium</i>	297	69	81	91	98
Espèce <i>Eubacterium</i>	144	53	87	99	100
Espèce <i>Fusobacterium</i>	107	66	94	100	
Espèce <i>Peptococcus</i>	375	46	81	97	99
Espèce <i>Peptostreptococcus</i>	242	59	85	99	99
<i>Propionibacterium acnes</i>	102	89	95	100	
Espèce <i>Propionibacterium</i>	70	94	97	99	100
Espèce <i>Veillonella</i>	13	69	92	100	

### ÉPREUVES DE SENSIBILITÉ

Méthode de dilution en milieu liquide :

Les micro-organismes peuvent être considérés comme sensibles (susceptibles de répondre au traitement par la minocycline), modérément sensibles (offrant une résistance partielle) ou résistants (peu susceptibles de répondre au traitement par la minocycline) selon la concentration minimale inhibitrice (CMI), comme l'indique le tableau qui suit :

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

Sensible	Modérément sensible	Résistant
≤ 4	8	≥ 16

Plages de CMI acceptables pour les souches témoins dans le cadre du contrôle de la qualité :

Souche témoin	NUMÉRO D'ENREGISTREMENT DE L'ATCC	mg/mL
<i>Staphylococcus aureus</i>	29213	De 0,12 à 0,5
<i>Streptococcus faecalis</i>	29212	De 2,0 à 8,0
<i>Escherichia coli</i>	25922	De 0,5 à 2,0

Méthode des disques :

Si la technique de Kirby-Bauer (utilisant un disque imprégné de 30 µg de tétracycline) donne une zone d'inhibition de 19 mm ou plus, la souche bactérienne est considérée comme sensible à toute tétracycline. Si la zone d'inhibition est de 14 mm ou moins, la souche est considérée comme résistante.

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

Sensible	Modérément sensible	Résistant
≥ 19 mm	De 15 à 18 mm	≤ 14 mm

Dans le cas de l'espèce *Staphylococcus*, la poudre de minocycline peut être utilisée pour effectuer une épreuve de sensibilité supplémentaire.

Limites acceptables du diamètre de la zone d'inhibition dans le cadre du contrôle de la qualité de l'épreuve de sensibilité des souches témoins par la méthode des disques :

Souche témoin	NUMÉRO D'ENREGISTREMENT DE L'ATCC	Diamètre de la zone d'inhibition (mm)
<i>Escherichia coli</i>	25922	19 - 25
<i>Staphylococcus aureus</i>	25923	25 - 30

## PHARMACOLOGIE

### Pharmacologie animale

Les concentrations sanguines obtenues après l'administration de chlorhydrate de minocycline par voie orale à différentes espèces animales étaient les suivantes : 21 mg/L à l'état d'équilibre chez des singes ayant reçu 30 mg/kg et 6,5 mg/L 3 heures après l'administration chez des rats ayant reçu une dose unique de 25 mg/kg. Le chlorhydrate de minocycline était largement distribué dans tous les tissus examinés dans le cadre d'études sur le médicament marqué au <sup>14</sup>C menées chez le chien.

### Pharmacologie clinique

Le chlorhydrate de minocycline en capsule est rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal après l'administration par voie orale. Après l'administration d'une dose unique de deux capsules de chlorhydrate de minocycline dosées à 100 mg à 18 volontaires adultes en santé et à jeun, les concentrations sériques maximales ont été atteintes en 1 à 4 heures (moyenne de 2,1 heures) et variaient de 2,1 à 5,1 µg/mL (moyenne de 3,5 µg/mL). La demi-vie sérique chez les volontaires en santé variait de 11,1 à 22,1 heures (moyenne de 15,5 heures).

Lorsque le chlorhydrate de minocycline en capsule était administré en même temps qu'un repas comprenant des produits laitiers, son taux d'absorption n'était pas sensiblement modifié. Les concentrations plasmatiques maximales diminuaient légèrement (11,2) et étaient atteintes avec une heure de retard lorsque le médicament était administré avec des aliments, comparativement à ce qui était observé lorsque le médicament était administré à des volontaires à jeun.

Lorsque le chlorhydrate de minocycline en capsule est administré avec un repas comprenant du lait, le taux d'absorption (ASC) diminue d'environ 33 % tandis que les concentrations sériques maximales diminuent d'environ 32 % et sont atteintes avec une heure de retard. Dans des études antérieures menées avec d'autres formes posologiques du médicament, la demi-vie de la minocycline variait de 11 à 16 heures chez 7 patients atteints d'insuffisance hépatique et de 18 à 69 heures chez 5 patients atteints d'insuffisance rénale. Chez 12 volontaires en santé à qui l'on a administré de la minocycline, la quantité du médicament se retrouvant dans l'urine et les fèces variait de la moitié au tiers de celle des autres tétracyclines.

## TOXICOLOGIE

Le chlorhydrate de minocycline a été étudié chez des souris et des rats soumis à des expériences de toxicité aiguë ainsi que chez des rats et des chiens soumis à des expériences de toxicité subaiguë et chronique après avoir reçu le médicament par voie orale et parentérale.

Dans des études de tumorigénicité de longue durée menées chez le rat, l'administration de chlorhydrate de minocycline dans la nourriture a entraîné la formation de tumeurs dans la glande thyroïde. Chez le rat, le traitement prolongé par le chlorhydrate de minocycline a provoqué un goitre accompagné d'une augmentation de la fixation de l'iode radioactif et de la formation de tumeurs dans la glande thyroïde. Il a été démontré que le chlorhydrate de minocycline donne à la glande thyroïde une coloration foncée chez l'animal (rat, souris, chien et singe). Il a également été démontré que le chlorhydrate de minocycline entraîne une hyperplasie thyroïdienne chez le rat et le chien.

De plus, des signes d'activité oncogène ont été observés chez le rat dans des études portant sur un antibiotique apparenté, l'oxytétracycline (c.-à-d., des tumeurs des glandes surrénales et de l'hypophyse). De même, bien qu'aucune étude sur la mutagénicité du chlorhydrate de minocycline n'ait été menée, une action mutagène dans le cadre d'épreuves *in vitro* de mutagenèse sur des cellules de mammifères (c.-à-d., des tests sur des cellules de lymphome de souris et sur des cellules pulmonaires de hamster chinois) a été signalée dans le cas d'antibiotiques apparentés (chlorhydrate de tétracycline et oxytétracycline). Des études de segment I (fertilité et reproduction générale) ont démontré que le chlorhydrate de minocycline altère la fertilité des rats mâles.

Les DL<sub>50</sub> de la minocycline administrée par voie intraveineuse et intrapéritonéale chez la souris étaient de 95 mg/kg et de 280 mg/kg, respectivement. La DL<sub>50</sub> de la minocycline administrée par voie orale chez la souris était de 3 100 mg/kg.

Du chlorhydrate de minocycline a été administré tous les jours par voie orale à des chiens pendant six mois à des doses de 0, de 4, de 20 et de 60 mg/kg/jour (100 mg/kg/jour pendant le premier mois) fractionnées de façon égale chaque jour. À une dose de 20 mg/kg/jour, aucun effet apparent d'origine médicamenteuse n'a été observé, à l'exception d'une coloration jaune du squelette et des dents chez certains animaux, de vomissements occasionnels et d'une coloration noire de la glande thyroïde. À une dose de 4 mg/kg/jour, aucun effet d'origine médicamenteuse n'a été observé pendant la période de six mois, à l'exception d'une dyschromie de la glande thyroïde et peut-être d'un certain jaunissement des os. Des concentrations sériques maximales du médicament allant de 8,5 à 100 mg/L aux doses de 60 et de 100 mg/kg/jour, de 2,1 à 9,7 mg/L à la dose de 20 mg/kg/jour et de 0,4 à 1,5 mg/L à la dose de 4 mg/kg/jour ont été obtenues.

Du chlorhydrate de minocycline a également été administré par voie intraveineuse à des chiens à des doses de 5, de 10, de 20 et de 40 mg/kg/jour, un intervalle posologique très

semblable à celui de l'étude sur le médicament administré par voie orale, mais les doses ont été administrées pendant seulement 1 mois. Des effets indésirables, comme une perte de poids, une diminution de la consommation de nourriture, un érythème de la peau et des muqueuses visibles de durée, d'intensité et d'incidence variables, ont été principalement associés à la dose élevée (40 mg/kg/jour). Sauf en ce qui concerne l'érythème, ces effets étaient similaires à ceux observés après l'administration de la même dose de tétracycline. Ces effets d'origine médicamenteuse observés dans le cas du chlorhydrate de minocycline étaient associés à des concentrations sériques de 95 mg/L, soit trois fois celles observées dans le cas de la tétracycline (31 mg/L). Chez les chiens ayant reçu 5, 10 et 20 mg/kg/jour par voie intraveineuse, des concentrations sériques de 4, de 12 et de 38 mg/L, respectivement, ont été notées, lesquelles se sont révélées essentiellement non toxiques. Ces concentrations sériques dépassent considérablement celles nécessaires pour assurer l'efficacité thérapeutique chez l'humain. Dans ces expériences, le chlorhydrate de minocycline semblait aussi bien toléré par voie intraveineuse que par voie orale. Des résultats semblables ont été obtenus après l'administration prolongée de chlorhydrate de minocycline par voie orale à des rats pendant un an.

Ces animaux ont reçu une nourriture contenant 0,008, 0,04, 0,2 et 1,0 % de chlorhydrate de minocycline, ce qui correspondait à des doses allant 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 donnaient des concentrations plasmatiques matinales variant 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 dyschromie des dents (dose correspondant à une nourriture contenant au moins 0,04 % de médicament), des fémurs et de la glande thyroïde, aucun signe important de toxicité d'origine médicamenteuse n'a été observé aux doses correspondant à une nourriture contenant moins de 1 % de médicament.

Comme dans le cas des autres tétracyclines, il a été démontré que le chlorhydrate de minocycline entraîne une dyschromie de la glande thyroïde chez le rat, le chien, le singe et l'humain, mais pas chez la souris. Cependant, ces études n'ont montré aucune altération de la fonction thyroïdienne ou de la croissance osseuse. Une étude de cancérogénicité de 23 mois menée chez le rat a montré que le chlorhydrate de minocycline n'avait aucune action carcinogène et que le pigment noir présent dans la glande thyroïde n'entraînait aucune modification néoplasique.

Les prélèvements biopsiques de tissus thyroïdiens effectués après l'administration de chlorhydrate de minocycline et de tétracycline chez l'humain ont révélé que ces deux médicaments entraînaient une accumulation de lipofuscine intraépithéliale considérée comme une variation normale. Les études sur la fonction thyroïdienne menées chez l'humain ont montré une diminution du taux de thyroxine se situant dans les limites de la normale, ce qui indique une tendance à l'hypothyroïdie relative.

Mis à part la dyschromie des dents et des os qui se manifeste également avec les autres tétracyclines et la pigmentation de la thyroïde notée chez le rat, le chien et le singe, des effets toxiques ont été observés dans le cas du chlorhydrate de minocycline seulement

lorsque les concentrations sériques du médicament excédaient les concentrations thérapeutiques. Les résultats des études d'évaluation de l'innocuité du traitement prolongé ont permis de conclure que dans le cas du chlorhydrate de minocycline, il existe une bonne marge de sécurité entre les concentrations sanguines thérapeutiques et les concentrations auxquelles se produisent les effets toxiques.

Les études de reproduction menées chez le rat, le lapin et le chien ont montré que, comme les tétracyclines dans les études menées chez l'animal, le chlorhydrate de minocycline traverse le placenta, atteint les tissus du fœtus et peut avoir des effets toxiques sur le développement de l'embryon, du fœtus ou du nouveau-né lorsqu'il se retrouve en quantité suffisante dans l'organisme.

Les effets observés sur le produit de conception chez le rat et le lapin allaient d'une faible incidence de léger retard de l'ossification et de légère angulation des côtes à des doses de 70 mg/kg/jour et de 25 mg/kg/jour administrées par voie orale chez le rat et le lapin, respectivement, pendant la gestation à un retard plus important de l'ossification, à des changements morphologiques généralisés et à la mort à des doses égales ou supérieures à 150 mg/kg/jour chez le fœtus de rat. Dans d'autres expériences, aucun effet délétère n'a été signalé chez le rat et le lapin à des doses administrées par voie orale allant jusqu'à 100 et 75 mg/kg/jour, respectivement. Aucun effet indésirable causé par le chlorhydrate de minocycline n'a été observé chez les nouveau-nés de deux chiennes ayant reçu 20 mg/kg en deux doses quotidiennes fractionnées de façon égale du 35<sup>e</sup> au 62<sup>e</sup> jour de 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, Cohlman 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.
- Cohlan 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); février 1996 - 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 et Allnoch H. In Vitro activity of minocycline, a new tetracycline. *Amer J Med Sci* 255:252-258 avr. 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, résumés d'articles. 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. Résumés d'articles, 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):21 0-19.
- 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 produit de Minocin, Services professionnels, 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 {lettre}. *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. Dans Welch, H et Morti-Ibanex, F, éd. *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. (déc.) 1967.
- Sadowski DC. Drug interactions with antacids: mechanisms and clinical significance. *Drug Saf* 1994;11:395-407.
- Saito K, Jujio 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;1 5:355-66.
- Saxen L. Effect of tetracycline on osteogenesis In Vitro. *J Exper Zool* 162:269-294,1966.
- Schlegel PN, Chang TSK, Marshall FF. Antibiotics: potential hazards to male fertility. *Fertil Steril* 1991 ;55(2):235-42.

- Searcy RL, Craig RG, Foreman JA, Berquist 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(27 sept.)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 mai 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  $\beta$ -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.
- Zachariasen RD. Loss of oral contraceptive efficacy by concurrent antibiotic administration. *Women Health*. 1994;22(1 ):1 7-26.
- Monographie de produit de MINOCIN (chlorhydrate de minocycline) en capsules dosées à 50 et 100 mg, Stiefel Canada inc. Canada, date de révision: Le 16 avril 2012, N° de contrôle: 153630 .