

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

^{Pr}TEVA-MINOCYCLINE

(chlorhydrate de minocycline)

Capsules à 50 mg et 100 mg

USP

Antibiotique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9
www.tevacanada.com

Date de révision :
Le 24 janvier 2019

N° de contrôle de la présentation : 220692

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

^{Pr}TEVA-MINOCYCLINE
(chlorhydrate de minocycline)
capsules à 50 mg et 100 mg
USP

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

TEVA-MINOCYCLINE (chlorhydrate de minocycline) est une tétracycline qui exerce une action antibactérienne contre certains micro-organismes gram-négatifs et gram-positifs. Son action est principalement bactériostatique et on croit que son effet antibactérien se manifeste par l'inhibition de la synthèse protéinique.

Deux études de biodisponibilité comparative bilatérales portant sur l'administration de deux capsules de TEVA-MINOCYCLINE à 50 mg et deux capsules de 100 mg à 13 volontaires sains. Les paramètres pharmacocinétiques mesurés pour les capsules de TEVA-MINOCYCLINE et de MINOCIN sont indiqués dans les tableaux ci-dessous.

Formule à 50 mg :

Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% C.V.)			
	TEVA- MINOCYCLINE 4 × 50 mg	MINOCIN ^{MD} 4 × 50 mg	Pourcentage de MINOCIN ^{MD}
ASC _T (ng•h/mL)	48533 49008 (14)	54176 54762 (18)	90
ASC _I (ng•h/mL)	51021 51552 (15)	56954 57848 (18)	90
C _{max} (ng/mL)	2697 2714 (14)	2835 2875 (17)	95
t _{max} * (h)	2,00 (0,79)	2,04 (0,75)	--
t _{1/2} * (h)	16,6 (1,5)	17,2 (1,8)	--

* * Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (écart-type).

Formule à 100 mg :

Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% C.V.)			
	TEVA- MINOCYCLINE 2 × 100 mg	MINOCIN [®] 2 × 100 mg	Pourcentage de MINOCIN [®]
ASC _T (ng•h/mL)	49021 49931 (22)	51022 51955 (18)	96
ASC _I (ng•h/mL)	52052 53145 (23)	54721 55479 (19)	95
C _{max} (ng/mL)	2697 2743 (22)	2752 2776 (16)	98
t _{max} * (h)	2,04 (0,75)	2,25 (0,69)	--
t _½ * (h)	17,9 (2,9)	18,3 (2,4)	--

* * Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (écart-type).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-MINOCYCLINE (chlorhydrate de minocycline) est indiqué pour le traitement des infections suivantes causées par les souches sensibles des organismes en cause :

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

Infections des voies urinaires : cystite, gonorrhée, pyélonéphrite causées par *E. coli*, *Proteus* et par les espèces, *E. aerogenes*, *N. gonorrhœa*, *Klebsiella*.

Lorsque la pénicilline est contre-indiquée, TEVA-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 : *S. epidermidis*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, *Proteus* spp., *E. coli*. Bien que les tétracyclines ne soient pas considérées comme médicaments de choix dans les infections staphylococciques et streptococciques, TEVA-MINOCYCLINE peut être utile dans les situations où ces organismes s'avèrent résistants à d'autres agents, mais sensibles à la minocycline. L'évaluation bactérienne des cas cliniques où *Proteus* est l'organisme en cause, indique qu'on peut prévoir un taux de succès relativement inférieur en la présence de ces organismes.

Infections des voies respiratoires : bronchite, pharyngite, pneumonie, broncho-pneumonie, sinusite et amygdalite causées par : *H. influenzae*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. Les

tétracyclines ne devraient pas être prescrites pour des infections aiguës de la gorge. Afin de limiter l'émergence de bactéries résistantes et de préserver l'efficacité de TEVA-MINOCYCLINE et des autres antibactériens, TEVA-MINOCYCLINE ne doit être employé que pour traiter les infections par des bactéries que l'on soupçonne fortement être sensibles au médicament ou par des bactéries dont on a prouvé la sensibilité au médicament. Lorsque l'on a accès à des résultats de cultures ou à des renseignements sur la sensibilité, ceux-ci doivent être pris en considération au moment de choisir ou de modifier un traitement antibiotique. En l'absence de tels renseignements, le choix empirique du traitement peut reposer sur les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à ce médicament ou aux ingrédients de la préparation. Pour en connaître la liste complète, reportez-vous à la section Formes pharmaceutiques.
- Antécédents d'hypersensibilité à la minocycline ou 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, jeunes enfants et enfants)
- Insuffisance rénale totale
- Hépatopathie grave
- Myasthénie grave

MISES EN GARDE

Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes

De rares cas de réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, comprenant le choc et des décès, ont été associés à l'administration de chlorhydrate de minocycline.

Appareil digestif

Maladie associée à *Clostridium difficile*

Des cas de maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec l'utilisation de plusieurs agents antibactériens, y compris la minocycline (voir EFFETS INDÉSIRABLES). La gravité des MACD peut aller d'une légère diarrhée à une colite mortelle. Il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui ont de la diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique ou de perforation du côlon après l'administration d'un antibactérien, peu importe lequel. Des cas de MACD ont été signalés qui sont survenus plus de deux mois après l'administration de l'antibiothérapie.

L'administration d'antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B, lesquelles peuvent contribuer à l'apparition d'une MACD. Les MACD peuvent résister au traitement antimicrobien et causer une morbidité et une mortalité importantes.

Des mesures thérapeutiques appropriées doivent être prises en cas de MACD présumée ou confirmée. Dans les cas bénins, il suffit généralement de cesser l'administration des agents non dirigés contre *Clostridium difficile* pour régler le problème. Par contre, dans les cas modérés ou graves, il faut envisager l'administration de liquides et d'électrolytes, l'apport complémentaire de protéines et l'utilisation d'un antibactérien cliniquement efficace contre *Clostridium difficile*. Étant donné qu'une chirurgie peut être nécessaire dans certains cas graves, l'opportunité d'une telle intervention doit être évaluée si l'état clinique du patient l'exige.

Nouveau-nés, jeunes enfants et enfants

La minocycline est contre-indiquée chez les enfants de moins de 13 ans (voir CONTRE-INDICATIONS). L'emploi des tétracyclines, y compris la 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 coloration permanente des dents (jaune gris brun). Ce phénomène survient plus fréquemment après un traitement de longue durée, mais il a été observé après un traitement de courte durée. On a aussi signalé des cas d'hypoplasie de l'émail. Comme toutes les tétracyclines, la minocycline forme un complexe stable avec le calcium dans l'ensemble du squelette du fœtus humain. On a observé une baisse dans le taux de croissance du péroné chez les enfants prématurés auxquels on a administré de la tétracycline par voie orale en doses de 25 mg/kg toutes les 6 heures. Cet effet semble être réversible dès l'arrêt du traitement. Des anomalies congénitales ont été signalées au cours de la période de pharmacovigilance, y compris une réduction des membres.

Grossesse et allaitement

L'emploi des tétracyclines, y compris la minocycline, est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (voir CONTRE-INDICATIONS), en raison des effets défavorables possibles sur le développement des dents et des os chez le fœtus et le nouveau-né. Les résultats des études effectuées chez des animaux indiquent que les tétracyclines traversent le placenta, atteignent les tissus du fœtus et peuvent avoir des effets toxiques sur le développement fœtal (souvent associés au retard de développement du squelette). La patiente qui reçoit du chlorhydrate de minocycline durant la grossesse ou qui devient enceinte durant le traitement doit être informée des risques pour le fœtus.

Les tétracyclines, y compris la minocycline, sont excrétées dans le lait maternel; il faut donc décider, le cas échéant, soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre le traitement.

Fécondité

Il n'existe pas de données pertinentes à ce sujet.

Personnes âgées

Les études cliniques sur la minocycline ne comprenaient pas suffisamment de personnes de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer si la réponse de cette population au médicament est différente de celle des sujets plus jeunes. Comme les personnes âgées sont plus souvent atteintes de diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque et qu'elles prennent souvent d'autres médicaments ou traitements en concomitance, il faut choisir la dose avec prudence, en

commençant généralement par la partie inférieure de la plage posologique.

Pénicillines

Étant donné que certains agents bactériostatiques peuvent entraver l'action bactéricide des pénicillines, on recommande d'éviter d'administrer TEVA-MINOCYCLINE en association avec de la pénicilline.

Traitement des infections streptococciques

Étant donné que la plupart des streptocoques sont résistants aux tétracyclines, la minocycline ne devrait pas servir au traitement des affections streptococciques, sauf si l'antibiogramme révèle une sensibilité appropriée à ce médicament. Si on juge nécessaire de traiter une infection causée par des streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A avec de la minocycline, 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 minocycline et un 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 recommande de déterminer les concentrations sériques de la minocycline après le traitement initial.

L'action anti-anabolique des tétracyclines peut aussi provoquer une élévation de l'azote uréique du sang; par conséquent, chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, une concentration sérique élevée de minocycline peut entraîner une hyperazotémie, une hypophosphatémie et/ou une acidose.

De rares cas d'insuffisance rénale, y compris de néphrite interstitielle, ont été signalés.

Troubles auto-immuns

Des cas isolés de lupus érythémateux disséminé (LED) ont été signalés, de même que de rares cas d'hépatotoxicité auto-immune (voir EFFETS INDÉSIRABLES). De plus, la minocycline peut aggraver les symptômes associés au lupus érythémateux. Par conséquent, il faut être prudent lorsqu'on administre ce médicament aux patients atteints de cette maladie. L'administration de minocycline doit être interrompue en cas de signes ou symptômes de LED ou d'hépatotoxicité, de même qu'en cas de LED préexistant ou d'exacerbation de la maladie.

Anticoagulants

Il a été démontré que la minocycline réduit l'activité de la prothrombine plasmatique. Par conséquent, on doit vérifier régulièrement l'état des patients recevant des anticoagulants et, au besoin, en réduire la dose. On a signalé des cas où la synthèse de la vitamine K par les microorganismes de l'intestin a été perturbée.

Myasthénie grave

Comme les tétracyclines peuvent causer un léger blocage neuromusculaire, la minocycline est contre-indiquée chez les patients atteints de myasthénie grave (voir CONTRE-INDICATIONS).

Sensibilité croisée

Une sensibilité croisée entre les tétracyclines peut se développer chez les microorganismes et il est extrêmement fréquent de voir une sensibilité croisée entre les diverses tétracyclines. L'administration de minocycline doit être interrompue en cas de signes ou symptômes de prolifération de microorganismes résistants ou d'entérite, de glossite, de stomatite, de vaginite, de prurit anal ou d'entérite staphylococcique (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Hyperpigmentation

Comme les autres tétracyclines, la minocycline peut causer une hyperpigmentation touchant diverses régions ou liquides corporels (voir EFFETS INDÉSIRABLES), notamment 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 sueur. La coloration noire/bleue/grise ou couleur de boue brune peut être localisée ou diffuse. La peau est la région la plus souvent touchée (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Une hyperpigmentation peut survenir peu importe la dose ou la durée du traitement, mais cet effet est plus fréquent lors d'un traitement au long cours. La pigmentation est souvent réversible à l'arrêt du traitement, mais il peut s'écouler plusieurs mois avant qu'elle ne disparaisse et, dans certains cas, elle peut persister. La pigmentation généralisée couleur de boue brune peut persister, en particulier sur les régions exposées au soleil.

Les patients doivent être avertis de signaler promptement toute pigmentation inhabituelle et, le cas échéant, l'administration de minocycline doit être interrompue.

Contraceptifs oraux

D'aucuns ont émis l'hypothèse que l'usage concomitant de tétracycline et de préparations de contraceptifs oraux réduit l'efficacité du traitement anticonceptionnel et augmente la fréquence des métrorragies.

Les patientes qui prennent des contraceptifs oraux doivent être averties du risque d'échec de la contraception en cas de diarrhée ou de saignements intermenstruels.

Sensibilité/résistance

Émergence de bactéries pharmacorésistantes

La prescription de TEVA-MINOCYCLINE en l'absence d'infection bactérienne prouvée ou hautement probable a peu de chance d'être utile et risque de favoriser l'émergence de bactéries pharmacorésistantes.

PRÉCAUTIONS

Enfants

L'administration de TEVA-MINOCYCLINE (chlorhydrate de minocycline) est contre-indiquée chez les enfants de moins de 13 ans.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

De très rares cas de réaction cutanée sérieuse se sont produits avec le chlorhydrate de minocycline, notamment le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse. L'administration de chlorhydrate de minocycline doit être interrompue si l'on soupçonne la survenue de l'une ou l'autre de ces réactions.

Hypertension intracrânienne

Des cas de bombement des fontanelles ont été signalés chez certains nourrissons après l'administration de doses thérapeutiques de tétracyclines, y compris la minocycline. Des cas de syndrome d'hypertension intracrânienne bénigne ont été signalés chez de jeunes enfants et des adultes (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Sur le plan clinique, ces effets se sont manifestés sous forme de céphalées et de troubles visuels, comprenant la vue brouillée, des scotomes et de la diplopie. Bien que ces affections et les symptômes qui leur sont associés disparaissent généralement à l'arrêt du traitement, des cas de cécité permanente ont été signalés. En cas de signe d'hypertension intracrânienne, interrompre le traitement.

Photosensibilité

Il faut aviser les patients qui prennent TEVA-MINOCYCLINE ou une autre tétracycline d'éviter l'exposition directe au soleil ou aux rayons ultraviolets. Le traitement doit être interrompu dès le premier signe d'érythème ou de malaise. Chez certaines personnes, la photosensibilité associée aux tétracyclines s'est manifestée sous forme de coup de soleil démesuré. Les études effectuées jusqu'à présent indiquent que les cas de photosensibilité sont rares lors d'un traitement par la minocycline.

Aptitude à entreprendre des tâches qui requièrent du jugement ainsi que des habiletés motrices et cognitives

L'administration de TEVA-MINOCYCLINE peut entraîner des céphalées, une sensation de tête légère, des étourdissements, des acouphènes ou des vertiges (plus fréquents chez les femmes) chez certains patients. De rares cas de diminution de l'ouïe ont été signalés chez des patients sous chlorhydrate de minocycline. L'administration de la minocycline à des doses supérieures à celles recommandées peut provoquer une augmentation de la fréquence et de l'intensité de ces symptômes touchant le SNC. Il faut avertir les patients d'éviter de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines comportant des risques d'accident pendant le traitement par la minocycline. Habituellement, ces symptômes disparaissent rapidement à l'arrêt du traitement, mais ils peuvent aussi disparaître pendant ce dernier.

Prolifération de microorganismes non sensibles

Comme les autres antibiotiques, TEVA-MINOCYCLINE peut favoriser la prolifération de microorganismes résistants (y compris les champignons). Si une surinfection se manifeste, il faut cesser l'administration de TEVA-MINOCYCLINE et amorcer un traitement approprié.

Sensibilité croisée

Une résistance croisée à un grand nombre d'antibiotiques peut se développer rapidement chez plusieurs espèces de microorganismes. C'est un facteur que le clinicien doit avoir à l'esprit si le traitement par TEVA-MINOCYCLINE ne produit pas les résultats recherchés.

Les souches de streptocoques hémolytiques présentant la fréquence de résistance à la minocycline la plus élevée sont celles qui proviennent des infections de l'oreille, des plaies et de la peau. On devrait toujours, si possible, effectuer une culture et des tests de sensibilité et les reprendre périodiquement en cas d'infection streptococcique soupçonnée.

TEVA-MINOCYCLINE doit être administré avec prudence chez les patients qui ont des antécédents d'allergies, d'asthme, de rhume des foins ou d'urticaire, car la probabilité de réaction de sensibilité est plus élevée chez ces personnes.

Traitement de la gonorrhée

Avant de traiter une gonorrhée, il faut s'assurer de l'absence de syphilis par un examen sur fond noir. On recommande de faire les tests sérologiques mensuels de la syphilis durant au moins 4 mois suivant l'atteinte.

Dysfonctionnement hépatique

Des cas d'hépatotoxicité ont été signalés avec le chlorhydrate de minocycline, aussi cet agent doit-il être utilisé avec prudence chez les patients souffrant de dysfonctionnement hépatique léger ou modéré, ainsi que dans le cas des patients prenant de l'alcool ou d'autres médicaments hépatotoxiques.

Épreuves de laboratoire

On recommande de faire des examens de laboratoire périodiques pour évaluer les fonctions organiques générales, y compris les fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique.

Sucrose

Les patients souffrant de l'un de ces rares troubles héréditaires que sont l'intolérance au fructose, la malabsorption du glucose-galactose ou l'insuffisance en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

Diurétiques

Les diurétiques peuvent aggraver la néphrototoxicité en causant une déplétion volumique.

Médicaments empêchant l'absorption de la minocycline

Les antiacides renfermant de l'aluminium, du calcium ou du magnésium et les préparations orales contenant du fer entravent l'absorption de la minocycline, de même que les sels de zinc et de bismuth. Des interactions peuvent survenir entre certains sels et antiacides spécifiques, comme les antiulcéreux à base de bismuth et le quinapril, qui contient du magnésium comme excipient. Ces produits ne doivent pas être utilisés chez les personnes qui reçoivent de la minocycline par voie orale.

Interactions avec les aliments

Les aliments et/ou le lait réduisent l'absorption des tétracyclines, mais la minocycline est moins affectée que les autres.

En effet, dans une étude menée par Leyden, l'ingestion d'aliments solides a produit une inhibition de 13 % (d'après la réduction de la concentration sérique moyenne) de l'absorption d'une dose unique de 100 mg de minocycline, tandis que dans le cas d'une dose unique de 250 mg de tétracycline, l'inhibition s'est chiffrée à 46 %. Lorsque les antibiotiques ont été administrés avec du lait, la réduction des concentrations sériques a été de 27 % dans le cas de la minocycline et de 65 % dans celui de la tétracycline. On ignore la portée clinique de cette diminution des concentrations sériques.

Épreuves de laboratoire – Interférences avec les épreuves de laboratoire et d'autres tests diagnostiques

La minocycline peut perturber la mesure des taux de catécholamines urinaires par fluorimétrie et mener ainsi à de faux résultats.

Contraceptifs oraux

L'utilisation de tétracyclines en concomitance avec des contraceptifs oraux peut diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux.

Rétinoïdes

On ne doit pas administrer de rétinol ni d'isotrétinoïne ou d'autres rétinoïdes généraux durant le traitement par la minocycline, ni dans les jours qui le précèdent ou le suivent. En effet, chacun de ces agents, utilisé seul, a été associé à l'hypertension intracrânienne bénigne.

Alcaloïdes de l'ergot de seigle

L'administration de tétracyclines en concomitance avec des alcaloïdes de l'ergot ou leurs dérivés augmente le risque d'ergotisme.

Effets indésirables — Syndromes

Les syndromes suivants ont été signalés. Dans certains de ces cas, des décès ont été constatés (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Comme dans le cas de toute autre réaction indésirable grave, si l'un de ces syndromes est observé, on doit interrompre le traitement immédiatement.

- Syndrome d'hypersensibilité consistant en une réaction cutanée (telle qu'éruption cutanée ou dermatite exfoliative), une éosinophilie et l'une ou plusieurs des manifestations suivantes : hépatite, pneumonite, néphrite, myocardite, péricardite. Fièvre et lymphadénopathie peuvent être présentes.
- Syndrome lupique, consistant en la présence d'anticorps antinucléaires positifs, d'arthralgie, d'arthrite, de raideurs ou d'enflure articulaires et de l'une ou de plusieurs des manifestations suivantes : fièvre, myalgie, hépatite, éruption cutanée, angéite.
- Syndrome ressemblant à la maladie du sérum, consistant en fièvre, urticaire ou éruption cutanée et arthralgie, arthrite, raideurs ou enflure articulaires. Une éosinophilie peut être présente.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables suivants ont été observés à la suite de l'administration de tétracyclines, y compris la minocycline :

- a) SNC : élévation de la pression intracrânienne, sensation de tête légère, étourdissements ou vertige et, dans de rares cas, périodes d'évanouissement dont l'incidence est variable mais se chiffre globalement à environ 7 % chez les patients traités par la minocycline. Ces symptômes disparaissent en général rapidement lorsqu'on cesse l'administration de ce médicament. Altération de l'ouïe, acouphènes, céphalées, convulsions, sédation, hypoesthésie ou paresthésie ont également été signalés.
- b) Appareil digestif : Anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, stomatite, glossite, entérocolite, pancréatite, prurit anal, constipation, dyspepsie, dysphagie et lésions inflammatoires (avec prolifération candidosique) dans la région anogénitale, hausse des enzymes hépatiques et de rares cas d'hépatite et d'insuffisance hépatique grave ont été signalés. On a signalé des cas d'œsophagite et d'ulcère de l'œsophage parfois graves, chez des patients traités par des antibiotiques tétracyclines sous forme de capsules ou de comprimés. La plupart de ces patients avaient pris le médicament juste avant le coucher. Des cas de colite, dont quelques rares de type pseudomembraneux, ont été signalés pendant le traitement.
- c) Dents et os : On a signalé une coloration dentaire (jaune, grise ou brune) chez des enfants dont la mère avait reçu des tétracyclines, y compris la 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 ou de l'enfance jusqu'à l'âge de 13 ans. On a aussi signalé des cas d'hypoplasie de l'émail. On a signalé quelques rares cas de changement de couleur des os et des dents chez les adolescents et les adultes lors d'un traitement de longue durée par la minocycline. Ces effets peuvent être irréversibles. Le mécanisme à l'origine de ces effets n'est pas encore très bien compris, mais il semble que la coloration soit due à la formation d'un complexe stable avec le fer. De très rares cas d'arthrite ainsi que de raideurs et d'enflure articulaires ont été signalés.
- d) Fonction rénale : On a signalé une élévation de l'azote uréique du sang, laquelle semble être liée à la dose. On a également rapporté une excrétion accrue d'azote et de sodium. De rares cas d'insuffisance rénale aiguë, comprenant la néphrite interstitielle, ont été signalés.
- e) Peau : Rash érythémateux et maculopapuleux. Rares cas de : alopecie, éruption médicamenteuse fixe, photosensibilité, prurit, éruptions cutanées, urticaire, onycholyse, changement de couleur des ongles, de la langue, des gencives ou des lèvres, pigmentation de la peau et des membranes muqueuses, érythème polymorphe, érythème noueux. Cas de balanite causée par des lésions du gland du pénis. Des réactions graves mais très rares sont survenues par suite de l'administration de chlorhydrate de minocycline, entre autres

des cas d'œdème de Quincke, de dermatite exfoliative, d'hyperpigmentation des ongles, de syndrome de Stevens-Johnson, d'angéite et d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse. L'administration du chlorhydrate de minocycline doit être interrompue si l'on soupçonne la présence de l'une ou l'autre de ces graves réactions cutanées.

- f) Réactions d'hypersensibilité : Urticairre, œdème de Quincke, polyarthralgie, anaphylaxie/réactions anaphylactoïdes (comprenant le choc et le décès), hypersensibilité, purpura rhumatoïde et péricardite. Des cas de myalgie ont également été signalés.
- g) Réactions auto-immunes : Hépatotoxicité auto-immune, syndrome lupique, cas d'exacerbation du LED et myocardite.
- h) L'utilisation des tétracyclines a été associée au syndrome d'hypertension crânienne bénigne chez les adultes. Les manifestations cliniques sont habituellement des céphalées et une vue brouillée. Le bombement des fontanelles a été associé à l'administration de tétracyclines chez le nourrisson. Bien qu'en général ces deux états pathologiques et leurs symptômes disparaissent rapidement après l'arrêt du traitement, il existe un risque de séquelles permanentes.
- i) Fonction respiratoire : Rares cas de toux et de dyspnée; très rares cas de bronchospasme, d'exacerbation de l'asthme et de poumon éosinophile. Des cas de pneumonite ont été signalés, à une fréquence indéterminée.
- j) Autres : Fièvre, élévation de l'ASAT (SGOT) ou de l'ALAT (SGPT), cholestase hépatique, insuffisance hépatique (comprenant des décès), hyperbilirubinémie, ictère, hépatite auto-immune, anémie hémolytique, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie, éosinophilie, pancytopenie et agranulocytose. Comme dans le cas des autres tétracyclines, une coloration microscopique brun-noir de la thyroïde a été signalée avec la minocycline lors de traitements de longue durée. Des anomalies de la fonction thyroïdienne ont été signalées dans de très rares cas. L'administration de TEVA-MINOCYCLINE doit être interrompue en présence d'effets secondaires ou d'idiosyncrasie, et un traitement approprié doit être amorcé. De très rares cas de candidose orale ou anogénitale ainsi que de vulvovaginite ont également été signalés. Très rares cas également de coloration des sécrétions.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
--

Symptômes :

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, interrompre l'administration du médicament et traiter les symptômes au moyen de mesures de soutien appropriées. L'hémodialyse et la dialyse péritonéale n'éliminent pas la minocycline en quantités appréciables.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Enfants de 13 ans ou plus :

La dose habituelle de TEVA-MINOCYCLINE (chlorhydrate de minocycline) est de 4 mg/kg comme dose d'attaque, suivie de 2 mg/kg aux 12 heures. Les tétracyclines sont contre-indiquées chez les enfants de moins de 13 ans (voir CONTRE-INDICATIONS).

Adultes :

La dose habituelle de TEVA-MINOCYCLINE par voie orale est de 100 mg ou 200 mg comme dose d'attaque, suivie de 100 mg aux 12 heures. Si on préfère des doses plus fréquentes, on peut administrer 2 ou 4 doses de 50 mg comme traitement d'attaque, suivies d'une dose de 50 mg aux 6 heures. On recommande de poursuivre le traitement par TEVA-MINOCYCLINE pendant 1 ou 2 jours après la disparition de la fièvre ou des symptômes spécifiques.

Dans le traitement de la syphilis, administrer TEVA-MINOCYCLINE pendant 10 ou 15 jours. On recommande de suivre ces patients de près et de faire des épreuves de laboratoire.

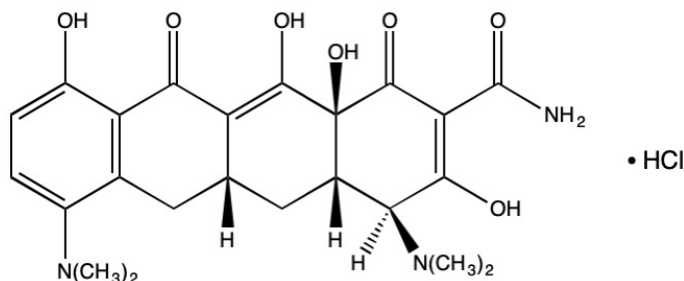
Traitement concomitant : Les antiacides renfermant de l'aluminium, du calcium ou du magnésium et les préparations renfermant du fer entravent l'absorption et ne devraient pas être administrés aux patients sous TEVA-MINOCYCLINE.

Comme les personnes âgées sont plus souvent atteintes de diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque et qu'elles prennent souvent d'autres médicaments ou traitements en concomitance, il faut choisir la dose avec prudence, en commençant généralement par la partie inférieure de la plage posologique.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Dénomination commune : Chlorhydrate de minocycline

Formule de structure :



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

Masse moléculaire : 493,94 g/mol

Dénomination systématique : Chlorhydrate de [4S-(4α,4aα,5aα,12aα)]-4,7-bis(diméthylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,10,12,12a-tétrahydroxy-I,II-dioxo-2-naphtacèncarboxamide

Description : Le chlorhydrate de minocycline se présente sous forme de poudre cristalline jaune légèrement hygroscopique et légèrement sensible à la lumière et à l'oxydation. Il est soluble dans l'eau et dans les solutions alcalines (hydroxydes et carbonates), légèrement soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans le chloroforme et dans l'éther.

Composition

Les capsules TEVA-MINOCYCLINE contiennent du chlorhydrate de minocycline comme ingrédient actif. Chaque capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants : amidon, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

La capsule à 50 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants : AD&C jaune n° 6, dioxyde de titane et gélatine. La capsule à 100 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants : AD&C bleu n° 1, AD&C jaune n° 6, AD&C rouge n° 3, dioxyde de titane et gélatine.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Les flacons doivent être conservés entre 15 °C et 30 °C dans un contenant hermétique opaque. Les emballages à doses unitaires doivent être conservés entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité élevée.

PRÉSENTATION

TEVA-MINOCYCLINE (chlorhydrate de minocycline) se présente sous la forme de capsules de gélatine dure orange renfermant 50 mg de minocycline libre et de capsules de gélatine dure orange-violet renfermant 100 mg de minocycline libre. Les deux teneurs sont offertes en flacons de 100 et 500 capsules et en bandes de 10 doses unitaires.

MICROBIOLOGIE

Ce résumé de l'activité *in vitro* de la minocycline contre des isolats cliniques a été préparé à partir des données compilées de 130 articles publiés entre 1967 et 1980. Les CMI de la minocycline contre divers isolats cliniques de microorganismes à Gram positif ou négatif, d'actinomycètes, de bactéries acido-résistantes, de bactéries anaérobies et de *Mycoplasma* ont été enregistrées et introduites dans une base de données informatisée. Le pourcentage d'isolats cliniques inhibés à diverses concentrations d'antibiotique a été déterminé directement à partir du nombre total d'isolats testés par un programme d'analyse statistique assistée par ordinateur.

BACTÉRIES	N ^{bre} de souches testées	Pourcentage cumulatif de souches inhibées à la concentration de minocycline indiquée (mg/L)			
		≤ 1	≤ 4	≤ 8	≤ 16
GRAM POSITIF					
<i>Staphylococcus aureus</i>	3301	77	91	96	98
<i>Staphylococcus aureus</i> – méthicillino-résistant	13	38	100		
<i>Staphylococcus aureus</i> – pénicillino-résistant	100	100			
<i>Staphylococcus aureus</i> – tétracyclino-résistant	736	50	75	84	93
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	577	89	94	95	98
<i>Staphylococcus epidermidis</i> – méthicillino-résistant	19	21	89	95	95
<i>Staphylococcus</i> spp.	775	82	89	96	99
<i>Staphylococcus</i> spp.– tétracyclino-résistant	46	48	100		
<i>Streptococcus</i> bêta-hémolytique	654	73	83	95	99
<i>Streptococcus</i> – Groupe des entérocoques	844	18	23	28	46
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	508	78	88	96	99
<i>Streptococcus pneumoniae</i> – tétracyclino-résistant	70	27	57	96	100
GRAM NÉGATIF					
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	456	95	99	100	
<i>Acinetobacter</i> spp.	56	96	100		
<i>Bordetella pertussis</i>	23	100			
<i>Brucella</i> spp.	127	75	100		
<i>Citrobacter</i> spp.	37	8	81	81	84
<i>Enterobacter aerogenes</i>	130	0	13	35	61
<i>Enterobacter cloacae</i>	131	0	9	18	44
<i>Enterobacter</i> spp.	310	7	78	91	95
<i>Escherichia coli</i>	1538	33	56	69	78
<i>Haemophilus influenzae</i>	385	62	90	98	100
<i>Haemophilus</i> spp.	182	89	98	99	100
<i>Klebsiella</i> - <i>Enterobacter</i> group	309	30	48	59	68
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	299	2	35	53	69
<i>Klebsiella</i> spp.	247	7	49	62	74
<i>Legionella pneumophila</i>	21	62	100		
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1082	97	100		

BACTÉRIES	N ^{bre} de souches testées	Pourcentage cumulatif de souches inhibées à la concentration de minocycline indiquée (mg/L)			
		≤ 1	≤ 4	≤ 8	≤ 16
<i>Neisseria gonorrhæe</i> - producteur de β -lactamase	50	90	100		
<i>Neisseria meningitidis</i>	613	94	100		
<i>Proteus indole</i> + spp.	102	1	30	47	61
<i>Proteus mirabilis</i>	382	4	12	32	46
<i>Providencia</i> spp.	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	99
<i>Pseudomonas</i> spp.	68	68	90	91	93
<i>Salmonella</i> spp.	128	2	59	76	80
<i>Salmonella</i> spp. - tétracyclino-résistant	123	0	73	92	100
<i>Serratia</i> spp.	341	0	23	37	55
<i>Shigella</i> spp.	90	28	66	80	86
<i>Vibrio cholerae</i> type Eltor	203	61	100		
<i>Vibrio</i> spp.	367	53	100		
<i>Yersinia</i> spp.	212	94	100		
BACTÉRIES ACIDO-RÉSISTANTES					
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	5	0	0	80	100
<i>Mycobacterium</i> spp.	90	4	26	71	74
ACTINOMYCÈTES					
<i>Actinomyces israeli</i>	31	100			
<i>Actinomyces</i> spp.	110	89	95	100	
<i>Nocardia asteroides</i>	84	1	89	100	
<i>Nocardia</i> spp.	74	30	91	99	100
MYCOPLASMA					
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	14	100			
<i>Mycoplasma</i> spp.	223	85	91	92	93
CHLAMYDIES					
<i>Chlamydia trachomatis</i>	3	100			
BACTÉRIES ANAÉROBIES					
<i>Bacteroides fragilis</i>	673	44	80	97	99
<i>Bacteroides</i> spp.	431	58	77	90	92
<i>Campylobacter fetus</i>	97	90	91	91	91
<i>Clostridium</i> spp.	297	69	81	91	98
<i>Eubacterium</i> spp.	144	53	87	99	100
<i>Fusobacterium</i> spp.	107	66	94	100	
<i>Peptococcus</i> spp.	375	46	81	97	99
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	242	59	85	99	99

BACTÉRIES	N ^{bre} de souches testées	Pourcentage cumulatif de souches inhibées à la concentration de minocycline indiquée (mg/L)			
		≤ 1	≤ 4	≤ 8	≤ 16
<i>Propionibacterium acnes</i>	102	89	95	100	
<i>Propionibacterium</i> spp.	70	94	97	99	100
<i>Veillonella</i> spp.	13	69	92	100	

ÉPREUVES DE SENSIBILITÉ

Dilutions en tube

Les microorganismes 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)

<u>Sensible</u>	<u>Modérément sensible</u>	<u>Résistant</u>
≤ 4	8	≥ 16

Plages de CMI acceptables pour les souches témoins utilisées pour le contrôle de la qualité

Souche de référence	Numéro ATCC	CMI (mg/mL)
<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 des disques

Si la technique de Kirby-Bauer (utilisant un disque imprégné de 30 mcg de tétracycline) donne une zone d'inhibition de 19 mm ou plus, la souche bactérienne est considérée comme sensible à n'importe quelle 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 mcg d'antibiotique)

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

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

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

Souche de référence	Numéro ATCC	Diamètre de la zone (mm)
<i>Escherichia coli</i>	25922	19 – 25
<i>Staphylococcus aureus</i>	25923	25 – 30

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale

Les concentrations sanguines produites par l'administration orale de minocycline à diverses espèces animales s'établissent comme suit : 21 mg/L à l'état d'équilibre chez le singe ayant reçu 30 mg/kg et, chez le rat, 6,5 mg/L 3 heures après l'administration d'une dose unique de 25 mg/kg. Les études menées chez le chien ont montré une distribution abondante de la ¹⁴C-minocycline dans tous les tissus examinés.

Pharmacologie clinique

Le chlorhydrate de minocycline est rapidement absorbé dans le tractus gastro-intestinal après administration sous forme de capsules remplies de granules. Allant de 2,5 à 5,1 mcg/mL (3,5 mcg/mL en moyenne), les concentrations sériques maximales ont été atteintes 1 à 4 heures (2,1 heures en moyenne) après l'administration d'une dose unique de deux capsules de 100 mg de chlorhydrate de minocycline en granules à 18 adultes volontaires à jeun et en bonne santé. Chez des volontaires en bonne santé, la demi-vie sérique s'est chiffrée à 11,1 – 22,1 heures (15,5 heures en moyenne).

L'administration des capsules de chlorhydrate de minocycline en granules pendant un repas comprenant des produits laitiers n'a pas influencé de façon appréciable l'ampleur de l'absorption du médicament. Les concentrations plasmatiques maximales ont légèrement diminué (11,2) et ont accusé un retard d'une heure sur celles observées chez les sujets ayant reçu le médicament à jeun.

L'administration des comprimés de chlorhydrate de minocycline en concomitance avec un repas contenant des laitages diminue l'absorption (ASC) d'environ 33 %, tandis que les concentrations sériques de pointe, réduites d'environ 32 %, sont observées une heure plus tard. Dans des études antérieures ayant utilisé d'autres formes pharmaceutiques, la demi-vie de la minocycline s'est étalée de 11 à 16 heures chez 7 patients souffrant de dysfonctionnement hépatique et de 18 à 69 heures chez 5 patients atteints de dysfonctionnement rénal. Après l'administration de minocycline à 12 volontaires en bonne santé, la quantité récupérée dans l'urine et les fèces était de 50 % à 66 % inférieure à celles des autres tétracyclines.

TOXICOLOGIE

De la minocycline a été administrée par voies orale et parentérale à des souris et à des rats dans le cadre d'expériences de courte durée, et à des rats et des chiens dans le cadre d'expériences de

durée moyenne et de longue durée.

Dans les études à long terme sur le pouvoir tumorigène du chlorhydrate de minocycline chez le rat, l'administration du médicament par voie alimentaire a produit des signes de tumeur de la thyroïde. Chez le rat, l'administration chronique de chlorhydrate de minocycline a entraîné un goitre accompagné d'une captation élevée d'iode radioactif et de signes de tumeur de la thyroïde. On a observé que le chlorhydrate de minocycline modifie l'aspect de la thyroïde chez les animaux étudiés (rats, souris, chiens et singe), cette dernière prenant une couleur plus foncée. On a également observé qu'il entraîne une hyperplasie de la thyroïde chez le rat et le chien.

En sus de ces observations, des signes d'activité oncogénique (tumeurs surrenaliennes et hypophysaires) ont été notés chez le rat dans des études portant sur l'oxytétracycline, un antibiotique apparenté. De même, bien qu'aucune étude sur le pouvoir mutagène du chlorhydrate de minocycline n'ait été menée, d'autres antibiotiques apparentés (chlorhydrate de tétracycline et oxytétracycline) ont donné des résultats positifs lors d'essais *in vitro* sur des cellules de mammifères (cellules du lymphome de la souris et cellules pulmonaires du hamster chinois). Les études sur la fécondité et la reproduction générale (segment I) ont fourni des éléments de preuves indiquant que le chlorhydrate de minocycline altère la fécondité chez le rat mâle.

Chez la souris, la DL₅₀ intraveineuse, intrapéritonéale et orale était de respectivement 95, 280 et 3100 mg/kg.

Pendant six mois, des chiens ont reçu des doses orales quotidiennes de minocycline de 0, 4, 20 et 60 mg/kg/jour (100 mg/kg/jour durant le premier mois) fractionnées à parts égales. Exception faite d'un jaunissement des os et des dents chez certains animaux, de vomissements occasionnels et d'un noircissement de la thyroïde, aucun effet manifeste lié au médicament n'a été observé à la dose de 20 mg/kg/jour. La coloration de la thyroïde et, possiblement, un certain jaunissement des os ont été les seules manifestations liées au médicament observées à la dose de 4 mg/kg/jour durant la période de six mois. Les concentrations sériques maximales obtenues se chiffraient à 8,5 – 100 mg/L avec les doses de 60 et 100 mg/kg/jour, à 2,1 – 9,7 mg/L avec la dose de 20 mg/kg/jour et à 0,4 – 1,5 mg/L avec la dose de 4 mg/kg/jour.

De la minocycline a également été administrée à des chiens, mais pendant un mois seulement, à des doses intraveineuses de 5, 10, 20 et 40 mg/kg/jour, soit une gamme posologique très semblable à celle utilisée dans l'étude à doses orales. Les effets indésirables observés, tels une diminution du poids corporel, une réduction de la consommation de nourriture et un érythème de durée, d'intensité et de fréquence variables touchant la peau et les membranes muqueuses visibles, ont été associés principalement à la dose élevée (40 mg/kg/jour). Exception faite de l'érythème, ces effets étaient semblables à ceux observés après l'administration de tétracycline à la même dose. La concentration sérique de minocycline associée à ces effets d'origine médicamenteuse était de 95 mg/mL, soit l'équivalent de trois fois celle observée avec la tétracycline (31 mg/mL). Essentiellement dépourvues de toxicité, les concentrations sériques observées chez les chiens ayant reçu des doses intraveineuses de 5, 10 et 20 mg/kg/jour s'élevaient à respectivement 4, 12 et 38 mg/mL. Ces niveaux dépassent considérablement les taux nécessaires à l'obtention d'un effet thérapeutique efficace chez l'homme. Dans ces

expériences, la minocycline s'est révélée être aussi bien tolérée par voie intraveineuse qu'elle l'a été dans les expériences à doses orales.

De semblables résultats ont été obtenus chez des rats ayant reçu des doses orales chroniques de minocycline pendant un an.

Dans cette étude, les rats ont reçu une alimentation contenant 0,008 %, 0,04 %, 0,2 % ou 1,0 % de minocycline, ce qui correspond à un apport en médicament de respectivement 4,4 – 8,5, 21,3 – 44,0, 108 – 122 et 593 – 812 mg/kg/jour. Mesurées au début de la matinée, les concentrations plasmatiques produites par ces doses s'élevaient à respectivement 0,07 – 0,16, 0,36 – 0,51, 2,9 – 6,5 et 17 – 50 mg/L. Exception faite d'une coloration des dents (aux doses alimentaires de 0,04 % ou plus), du fémur et de la thyroïde, aucun signe important de toxicité liée au médicament n'a été observé aux doses alimentaires inférieures à 1 %.

Comme les autres tétracyclines, la minocycline entraîne une coloration de la thyroïde chez le rat, le chien, le singe et l'être humain, mais non chez la souris. Toutefois, aucun signe d'altération de la fonction thyroïdienne ou de la croissance osseuse n'a été observé dans ces études. Une étude de 23 mois sur le pouvoir carcinogène a montré que la minocycline n'est pas carcinogène chez le rat, et le pigment noir observé dans la thyroïde n'a pas entraîné d'altérations néoplasiques.

Des échantillons de tissu prélevés par biopsie après l'administration de minocycline et de tétracycline chez l'homme ont révélé la présence de dépôts de lipofuscine intraépithéliaux associés aux deux médicaments, dépôts considérés comme étant dans les limites de variation normale. Les études sur la fonction thyroïdienne ont permis d'observer une diminution des taux de thyroxine, diminution qui, bien que dans les limites de la normale, indiquait une tendance vers une relative hypothyroïdie.

Hormis la coloration des dents et des os — qui a également été observée avec d'autres tétracyclines — et la pigmentation de la thyroïde observée chez le rat, le chien et le singe, la minocycline a eu des effets toxiques uniquement lorsque les concentrations sériques dépassaient les concentrations thérapeutiques. D'après les conclusions tirées des études sur l'innocuité chronique de la minocycline, cet agent possède une bonne marge de sécurité entre les concentrations sériques thérapeutiques et les concentrations produisant des effets toxiques.

Comme dans le cas des autres tétracyclines, les études sur la reproduction menées chez le rat, le lapin et le chien montrent que la minocycline traverse le placenta, atteint les tissus fœtaux et, lorsqu'elle est présente en quantités suffisantes, peut produire des effets toxiques chez l'embryon, le fœtus ou le nouveau-né en cours de développement.

Les effets observés allaient d'un léger retard de l'ossification et d'une légère déviation des côtes de faibles ampleur et fréquence chez les produits de conception de mères ayant reçu durant la grossesse des doses orales de 70 mg/kg/jour dans le cas du rat et de 25 mg/kg/jour dans le cas du lapin à un retard d'ossification plus important et à des altérations morphologiques généralisées et des décès chez les fœtus de rat aux doses de 150 mg/kg/jour ou plus. Aucun effet délétère n'a été signalé chez le lapin ou le rat dans d'autres études où ces animaux ont reçu des doses orales

allant jusqu'à 75 et 100 mg/kg/jour respectivement. Aucun effet indésirable causé par la minocycline n'a été observé chez les nouveau-nés de 2 chiennes ayant reçu, du jour 35 au jour 62 de la grossesse, une dose quotidienne de 20 mg/jour fractionnée en deux parts égales.

RÉFÉRENCES

1. Anthony JR. Effect on deciduous and permanent teeth of tetracycline deposition in utero. *Postgrad Med* 1970; 48(4):165-8.
2. Bach MC, Zinner SH, Wilcox C, Finland M. Efficacy of standard disc diffusion tests as applied to susceptibility of staphylococcus aureus to tetracyclines and minocycline. *J Lab Clin Med* 1972; 77(2).
3. Bacon JF, Shenfield GM. Pregnancy attributable to interaction between tetracycline and oral contraceptives. *Br Med J* 1980; 1:293.
4. Benitz KF, Roberts GKS, Yusa A. Morphologic effects of minocycline in laboratory animals. *Toxicol Appl Pharm* 1967; 11:150-70.
5. Bernard B, Yin EJ, Simon HJ. Clinical pharmacologic studies with minocycline. *J Clin Pharm* 1971; 332-48.
6. Bevelander G, Cohlan SQ. The effect on the rat fetus of transplacentally acquired tetracycline. *Biol Neonatorum* 1962; 4: 365-370.
7. Bhattacharjee SB, Pal B, Bhaumik G. Further studies on tetracycline-induced mutation in V79 Chinese hamster cells. *Mutat Res* 1984; 135:211-7.
8. Boucher D, Delost 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.
9. 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.
10. Burette A, Finet C, Prigogine T, De Roy G, Deltenre M. Acute hepatic injury associated with minocycline. *Arch Intern Med* 1984; 144:1491-2.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Cohlan SQ, Bevelander G, Tiamsic T. Growth inhibition of prematures receiving

- tetracycline. Am J Dis Child 1963; 105: 453-46.
15. Corcoran R, Castles JM. Tetracycline for acne vulgaris and possible teratogenesis. Br Med J 1977; 2:807-8.
 16. Cunha BA, Comer JB, Jonas M. The Tetracyclines. Med Clin of Nort Am 1982; 66(1):293-302.
 17. Danos EA. Apparent potentiation of warfarin activity by tetracycline. Clin Pharm. 1992; 11:806-8.
 18. Données internes : Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals. Periodic Safety Update Report (PSUR); February 1996-December 1998.
 19. Davies MG, Kersey PJW. Acute hepatitis and exfoliative dermatitis associated with minocycline. BMJ 1989; 298(6686):1523-4.
 20. Delaney RA, Wee D, Narayanaswamy TR. Pseudo-tumor cerebri and acne. Milit Med 1990; 155(10):511.
 21. Fedorko J, Katz S, Allnoch H. *In vitro* activity of minocycline, a new tetracycline. Am J Med Sci 1968; 255:252-258.
 22. Fields JP. Bulging fontanel: a complication of tetracycline therapy in infants. J Pediatr 1961; 58(1): 74-6.
 23. Frisk AR, Tunevall G. Minocycline: Clinical evaluation, abstract of papers. Eighth Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. New York (Oct.) 1968; p. 49.
 24. George CRP, Guinness MDG, Lark DJ, Evans RA. Minocycline toxicity in renal failure. Med J Aust 1973; 1: 640-1.
 25. 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.
 26. Grove DC, Randall WA. Assay methods of antibiotics: a laboratory manual. New York Med Encyclopedia 1955 (follow the method for chlortetracycline).
 27. Gugler R, Allgayer H. Effects of antacids on the clinical pharmacokinetics of drugs. An update. Clin Pharmacokinet 1990; 18(3):210-19.
 28. Halme J, Aer J. Inhibition of collagen synthesis and bone calcification in the foetal rat by

- tetracycline. *Scand J Clin Lab Invest*, 21 (Suppl 101): 4, 1968.
29. Jao RL, Finland M. Susceptibility of *Mycoplasma pneumoniae* to 21 antibiotics in vitro. *Am J Med Sci*, 253: 639-650, 1967.
 30. Kasamaki A, Urasawa S. Induction of mutagenic activity by synergistic action of multiple chemicals. *J Toxicol. Sci* 1979; 4:310-1.
 31. Kelly RG, Kanegis LA. Metabolism and tissue distribution of radio-isotopically-labelled minocycline. *Toxicol Appl Pharmacol* 1967;11:171-183.
 32. Kline AH, Blattner RJ, Lunin M. Transplacental effect of tetracyclines on teeth. *JAMA* 1964; 188(2):178-80.
 33. Kasamaki A, Urasawa S. Induction of mutagenic activity by synergistic action of multiple chemicals. *J Toxicol. Sci* 1979; 4:310-1.
 34. Krevsky S. The bulging fontanelle syndrome following tetracycline administration. *Mich Med* 1968; 67(9):597-8.
 35. Kuck NA, Redin GS, Forbes M. Activity of minocycline and other tetracyclines against tetracycline-sensitive and resistant *Staphylococci*. *Proc Soc Exp Biol Med* 1971; 136:479-481.
 36. Lander CM. Minocycline-induced benign intracranial hypertension: *Clin Exp Neurol*. 1989; 26:161-7.
 37. Lee AG. Pseudotumor cerebri after treatment with tetracycline and isotretinoin for acne. *Cutis*[®] 1995; 55:165-8.
 38. Lepper MH, Dowling HF. Treatment of pneumococcal meningitis with penicillin compared with penicillin plus aureomycin. *Arch Intern Med* 1951; 88:489-94.
 39. Lester MR. Sulfite sensitivity: significance in human health. *J Amer Coll Nutr* 1995; 14(3):229-32.
 40. Leyden JJ. Absorption of minocycline hydrochloride and tetracycline hydrochloride. Effect of food, milk, and iron. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12:308-312.
 41. Lewis PA, Kearney PJ. Pseudotumor cerebri induced by minocycline treatment for acne vulgaris. *Acta Dermato Venereologica* 1997; 77(1):83.
 42. Little PJ, Bailey RR. Tetracyclines and renal failure. *N Z Med J* 1970; 72(460):183-4.
 43. Macdonald H. Effect of food and milk on absorption of minocycline. *American Cyanamid*

- Company Clinical Study 66-37, 168-79, 1967.
44. Macdonald H, et al. Pharmacokinetic studies on minocycline in man. *Clin Pharm Ther* 1973; 14:5,852,861.
 45. Malcolm A, Heap TR, Eckstein RP, Lunzer MR. Minocycline-induced liver injury. *Amer J Gastroenterol* 1996; 91(8):1641-3.
 46. 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.
 47. McHenry MC, Gavan TL, Widt OG, Jameson S, Wagner JG. Minocycline in renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 1972; 13: 146.
 48. Min DI, Burke PA, Lewis WD, Jenkins RL. Acute Hepatic Failure Associated with Oral Minocycline: A case report. *Pharmacotherapy* 1992; 12(1):68-71.
 49. Monographie de MINOCIN[®], Professional Services Lederle Laboratories, 1990.
 50. 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.
 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.
 52. Neuvonen PJ, Pentikäinen PJ, Gothoni G. Inhibition of iron absorption by tetracycline. *Br J Clin Pharmacol* 1975; 2(1):94-6.
 53. 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.
 54. Noble JF, Kanegis LA, Hallesy OW. Short-term toxicity and observations on certain aspects of the pharmacology of a unique tetracycline - minocycline. *Toxicol Appl Pharmacol* 1967; 11:128-149.
 55. 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.
 56. 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.

57. Redin GS. Antibacterial activity in mice of minocycline, a new tetracycline. *Antimicrob Agents Chemother* 1966; 371-376.
58. Renzini G, Bevilacqua RL, Boemi G, Ravagnan L. Antimicrobial in vitro and in vivo activity of a new tetracycline, CL 59,806. *Antibiotica* 1967; 5:241-261.
59. Sadowski DC. Drug interactions with antacids: mechanisms and clinical significance. *Drug Saf* 1994; 11:395-407.
60. 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.
61. Saivin S, Houin G. Clinical pharmacokinetics of doxycycline and minocycline. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15:355-66.
62. Saxen L. Effect of tetracycline on osteogenesis in vitro. *J Exp Zool* 1966; 162: 269-294.
63. Schlegel PN, Chang TSK, Marshall FF. Antibiotics: potential hazards to male fertility. *Fertil Steril* 1991; 55(2):235-42.
64. Searcy RL, Craig RG, Foreman JA, Berququist LM. Blood clotting anomalies with intensive tetracycline therapy. *Clin Res* 1965; 12:230.
65. Segal BM. Photosensitivity, nail discoloration, and onycholysis: side effects of tetracycline therapy. *Arch Intern Med* 1963; 112:165-7.
66. Shils ME. Renal disease and the metabolic effects of tetracycline. *Ann Intern Med* 1963; 58:389-408.
67. Steigbigel NH, McCall CE, Reed CW, Finland M. Antibacterial action of "broad spectrum" penicillins, cephalosporins, and other antibiotics against Gram-negative bacilli isolated from bacteremic patients. *Ann NY Acad Sci* 1967; 145: 224-236.
68. Steigbigel NH, Reed CW, Finland M. Absorption and excretion of five tetracycline analogues in normal young men. *AM J Med Sci* 1968; 255:296-312.
69. Steigbigel NH, Reed CW, Finland M. Susceptibility of cannon pathogenic bacteria to seven tetracycline antibiotics in vitro. *Am J Med Sci* 1968; 255: 179-195.
70. Steiner G, Bradford W, Craig JM. Tetracycline-induced abortion in the rat. *Lab Invest* 1967; 14: 1456-1463.
71. 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.

72. Wallman IS, Hilton HB. Teeth pigmented by tetracycline. *Lancet* 1962; 1:827-9.
73. Walters BNJ, Gubbay SS. Tetracycline and benign intracranial hypertension: report of five cases. *BMJ* 1981; 282(6257):19-20.
74. Weller M, Klockgether T. Minocycline-induced benign intracranial hypertension. *J. Neurology* 1998; 245(1):55.
75. Welling PG, Shaw WR, Uman SJ, Tse FLS, Craig WA. Pharmacokinetics of minocycline in renal failure. *Antimicrob Ag Chemother* 1975; 8:532-537.
76. Williams DN, Laughlin LW, Lee YH. Minocycline: possible vestibular side effects. *Lancet* 1974; 2:744-6.
77. Zachariassen RD. Loss of oral contraceptive efficacy by concurrent antibiotic administration. *Women Health*. 1994; 22(1):17-26.
78. Renseignements thérapeutiques de ^{Pr}Minocin[®], Capsules de chlorhydrate de minocycline à 50 mg et à 100 mg, GlaxoSmithKline Inc., N° de contrôle de la présentation : 153630, Date de révision : 16 avril 2012.
79. Monographie de Minocin. Lederle, Cyanamid Canada Inc., Markham, Ontario, 1988.
80. Monographie des capsules APO-MINOCYCLINE, Apotex Inc., N° de contrôle de la présentation : 210873, Date de révision : 14 novembre 2018.
81. Étude comparative à deux variables indépendantes sur la biodisponibilité des capsules de chlorhydrate de minocycline à 50 mg chez des volontaires sains. Étude terminée le 17 septembre 1990.
82. Étude comparative à deux variables indépendantes sur la biodisponibilité des capsules de chlorhydrate de minocycline à 100 mg chez des volontaires sains. Étude terminée le 4 juin 1991.

**VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR
COMMENT UTILISER VOTRE MÉDICAMENT DE MANIÈRE EFFICACE ET SANS
DANGER
RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PATIENTS**

PrTEVA-MINOCYCLINE
Capsules de chlorhydrate de minocycline

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre TEVA-MINOCYCLINE, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre médecin, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur TEVA-MINOCYCLINE.

À quoi TEVA-MINOCYCLINE sert-il?

TEVA-MINOCYCLINE est utilisé dans le traitement de certaines infections causées par des bactéries dans plusieurs parties du corps.

Les antibactériens comme TEVA-MINOCYCLINE ne servent qu'à traiter les infections causées par des bactéries. Ils ne doivent pas être employés pour traiter les infections virales.

Comment TEVA-MINOCYCLINE agit-il?

TEVA-MINOCYCLINE est un antibiotique qui appartient à une classe de médicaments appelés tétracyclines. TEVA-MINOCYCLINE agit en ralentissant la croissance ou la reproduction des bactéries qui causent l'infection.

Quels sont les ingrédients de TEVA-MINOCYCLINE?

Ingrédient médicinal : chlorhydrate de minocycline.

Ingrédients non médicinaux : amidon, silice colloïdale et stéarate de magnésium. La capsule à 50 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants : AD&C jaune n° 6, dioxyde de titane et gélatine. La capsule à 100 mg contient les ingrédients non médicinaux suivants : AD&C bleu n° 1, AD&C jaune n° 6, AD&C rouge n° 3, dioxyde de titane et gélatine.

Formes pharmaceutiques de TEVA-MINOCYCLINE :

Capsules : 50 mg et 100 mg.

Ne prenez pas TEVA-MINOCYCLINE dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique à la minocycline ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de TEVA-MINOCYCLINE.
- Vous êtes allergique à tout autre antibiotique de type tétracycline.
- Vous êtes enceinte ou pourriez le devenir durant le traitement. TEVA-MINOCYCLINE peut causer des dommages aux os et aux dents de l'enfant à naître. Si vous devenez enceinte durant le traitement par TEVA-MINOCYCLINE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

- Vous allaitez ou planifiez d'allaiter. TEVA-MINOCYCLINE passe dans le lait maternel et peut causer des dommages aux os et aux dents de votre bébé. Vous ne devez pas allaiter lorsque vous prenez TEVA-MINOCYCLINE.
- Vous avez des problèmes au foie ou aux reins.
- Vous souffrez de myasthénie grave, une maladie auto-immune.

L'emploi de TEVA-MINOCYCLINE n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 13 ans.

Pour éviter d'avoir des effets secondaires et vous assurer de bien utiliser ce médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TEVA- MINOCYCLINE. Informez-le de tous vos troubles ou problèmes de santé, et plus particulièrement des circonstances ci-dessous :

- Vous avez des problèmes au foie ou aux reins.
- Vous avez la maladie auto-immune appelée lupus érythémateux aigu disséminé.
- Vous souffrez d'allergies, d'asthme, de rhume des foins ou d'éruptions cutanées (démangeaisons). Vous êtes plus susceptible de présenter ces effets secondaires lorsque vous prenez TEVA-MINOCYCLINE.
- Vous prenez aussi de la pénicilline (un autre type d'antibiotique).
- Vous prenez un contraceptif oral (la pilule). TEVA-MINOCYCLINE peut rendre la pilule contraceptive moins efficace. Parlez à votre professionnel de la santé de la possibilité d'opter pour une autre méthode de contraception, comme les condoms, durant la prise de TEVA-MINOCYCLINE.

Autres mises en garde à connaître

Sensibilité à la lumière solaire

TEVA-MINOCYCLINE peut rendre votre peau plus sensible au soleil. Pendant que vous prenez TEVA-MINOCYCLINE, évitez l'exposition à la lumière du soleil, aux lampes solaires et aux lits de bronzage. Si vous développez une rougeur ou un malaise de la peau pendant la prise de TEVA-MINOCYCLINE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Conduite automobile et utilisation de machines

TEVA-MINOCYCLINE peut causer des maux de tête, une sensation de tête légère, des étourdissements, des bourdonnements d'oreilles et des vertiges (sensation de tourner sur soi-même). Il faut donc faire preuve de prudence lorsque vous conduisez un véhicule ou que vous faites fonctionner des machines pendant la prise de TEVA-MINOCYCLINE.

Effets secondaires graves

On a observé des effets secondaires graves, potentiellement mortels, chez les personnes qui prennent TEVA-MINOCYCLINE. Si vous présentez l'un des symptômes suivants, cessez de prendre TEVA-MINOCYCLINE et obtenez sans tarder des soins médicaux :

- **Réaction allergique (hypersensibilité) avec des éruptions cutanées :** éruption cutanée, rougeur de la peau, desquamation de la peau, ampoules sur le nez, la bouche,

les yeux ou les organes génitaux, urticaire, œdème du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, fièvre, enflure des ganglions lymphatiques en association à un trouble du foie (jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit), troubles pulmonaires (symptômes semblables à ceux de la grippe, toux, essoufflement), troubles rénaux (miction réduite, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue), troubles cardiaques (douleur à la poitrine, battements cardiaques rapides ou irréguliers, essoufflement, enflure des jambes, des chevilles ou des pieds, fatigue);

- **Syndrome pseudolupique** : douleurs articulaires et musculaires, fatigue, fièvre, enflure des ganglions lymphatiques, inflammation autour des poumons ou du cœur qui cause de la douleur ou un malaise;
- **Syndrome de la maladie du sérum** : fièvre, sensation de malaise général, urticaire, démangeaisons, éruption cutanée, douleurs articulaires, enflure des ganglions lymphatiques.

Veillez indiquer à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec TEVA-MINOCYCLINE :

- Des pénicillines, antibiotiques utilisés pour traiter les infections;
- Des médicaments contre l'acné connus sous le nom de rétinoïdes;
- Le quinapril, utilisé pour traiter les troubles cardiaques et l'hypertension;
- Des anticoagulants, utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins;
- Des contraceptifs oraux, car TEVA-MINOCYCLINE pourrait diminuer leur efficacité;
- Des diurétiques ou « des pilules contre l'eau » utilisés pour traiter l'hypertension;
- Des médicaments utilisés pour traiter les migraines appelés alcaloïdes de l'ergot de seigle;
- Des antiacides contenant de l'aluminium, du calcium, du magnésium, du bismuth ou du fer;
- Des sels de magnésium ou de zinc.

Comment TEVA-MINOCYCLINE se prend-il?

- Même si votre état s'améliore au début du traitement, vous devez utiliser TEVA-MINOCYCLINE exactement comme il vous a été prescrit;
- Le mésusage ou l'utilisation excessive de TEVA-MINOCYCLINE pourrait entraîner la prolifération de bactéries résistantes, c'est-à-dire de bactéries que ce médicament n'arrivera pas à tuer. Le cas échéant, il se pourrait que TEVA-MINOCYCLINE n'ait plus d'effet chez vous à l'avenir.
- Ce médicament ne doit pas être partagé avec une autre personne.

Dose habituelle :

- **Enfants de 13 ans ou plus** : Votre professionnel de la santé vous dira quelle quantité de TEVA-MINOCYCLINE vous devez donner à votre enfant et à quel moment vous devez le faire en fonction de son poids corporel.

Adultes : 100 mg ou 200 mg au début, suivis de 100 mg toutes les 12 heures.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris une trop grande quantité de TEVA-MINOCYCLINE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose de TEVA-MINOCYCLINE, prenez-la dès que vous constatez l'oubli.

Effets secondaires possibles de TEVA-MINOCYCLINE :

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-MINOCYCLINE. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- sensation de tête légère, étourdissements, vertiges (sensation de tourner sur soi-même ou perte d'équilibre)
- mal de tête
- perte d'appétit, constipation
- nausées, vomissements, diarrhée
- indigestion
- difficulté à avaler
- inflammation ou plaies dans la bouche, sur les lèvres et/ou la langue
- enflure, douleurs et rigidité articulaires, muscles douloureux,
- éruption cutanée, démangeaisons
- toux
- somnolence
- fièvre

TEVA-MINOCYCLINE peut causer des résultats anormaux des tests sanguins. Votre professionnel de la santé décidera quels tests sanguins vous devez passer et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves : fréquence et mesures à prendre			
Symptôme / Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	

RARES			
Évanouissement		√	
Troubles hépatiques : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit			√
Inflammation ou ulcères de l'œsophage : difficulté à avaler, déglutition douloureuse, mal de gorge, voix rauque, brûlures d'estomac, douleur à la poitrine qui s'aggrave en mangeant, nausées			√
Troubles rénaux : diminution de la miction, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue			√
Perte ou amincissement inhabituels des cheveux	√		
Sensibilité accrue lorsque la peau est exposée au soleil		√	
Changement de couleur des ongles, de la peau, de la langue, des gencives, des lèvres ou des dents	√		
Essoufflement		√	
TRÈS RARES			
Colite pseudomembraneuse : diarrhée aqueuse et sanguinolente, mucus dans les selles, crampes et douleurs abdominales, fièvre			√
Œdème de Quincke : enflure du visage, des yeux, des lèvres, de la gorge, des bras ou des jambes, difficulté à respirer ou à avaler, voix rauque, démangeaisons, urticaire, éruption cutanée sur les mains et les pieds, fièvre, crampes abdominales			√
Réaction allergique (hypersensibilité) avec éruptions cutanées : éruption cutanée, rougeur de la peau,			

<p>desquamation de la peau, pustules sur le nez, la bouche, les yeux ou les organes génitaux, urticaire, œdème du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, fièvre, enflure des ganglions lymphatiques en association à un trouble du foie (jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit), troubles pulmonaires (symptômes semblables à ceux de la grippe, toux, essoufflement), troubles rénaux (miction réduite, nausées, vomissements, enflure des extrémités, fatigue), troubles cardiaques (douleur à la poitrine, battements cardiaques rapides ou irréguliers, essoufflement, enflure des jambes, des chevilles ou des pieds, fatigue)</p>			√
<p>Troubles de la glande thyroïde : variations du poids, fatigue, palpitations cardiaques, constipation, sécheresse de la peau, douleur articulaire ou musculaire</p>		√	
<p>Infections à levures : Buccale : bosses d'un blanc crémeux siégeant sur la langue, les joues, les gencives ou dans la gorge et qui saignent lorsqu'on les gratte, douleur, trouble de déglutition, mauvais goût dans la bouche; Génitale et anale : génitale (vagin ou pénis) ou démangeaisons anales, brûlures durant les relations sexuelles ou la miction, douleurs, rougeurs, enflure, écoulement</p>		√	

Bronchospasme : douleur, serrement et sensation de constriction dans la poitrine et au dos, difficulté à respirer, respiration sifflante, toux, étourdissements			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Troubles auditifs : bourdonnements d'oreilles ou autres bruits persistants dans l'oreille, perte de l'audition,	√		
Picotements ou engourdissements des mains ou des pieds	√		
Syndrome pseudolupique : douleurs articulaires et musculaires, fatigue, fièvre, enflure des ganglions lymphatiques, inflammation autour des poumons ou du cœur qui cause de la douleur ou un malaise			√
Hypertension dans le cerveau : céphalée, vue brouillée, nausées, vomissements, confusion			√
Troubles respiratoires :			
Pneumonite : symptômes pseudogrippaux, toux, essoufflement, fièvre, frissons, fatigue			√
Troubles du système nerveux :			
Crises convulsives ou crises épileptiques			√
Troubles gastro-intestinaux :			
Inflammation du pancréas : douleur abdominale qui persiste et qui s'aggrave lorsque couché, nausées, vomissements		√	
Troubles du système immunitaire :			
Syndrome de la maladie du sérum : fièvre, sensation de malaise général, urticaire, démangeaisons, éruption cutanée, douleurs articulaires, enflure des ganglions			√

lymphatiques.			
Troubles sanguins :			
Anémie hémolytique : pâleur de la peau, jaunissement de la peau, des yeux et de la bouche (jaunisse), urine foncée, fièvre, faiblesse, étourdissement, confusion, aptitude réduite à s'exercer		√	
Taux bas de globules blancs : infection, fatigue, fièvre, malaises, douleurs, symptômes pseudogrippaux		√	
Taux bas de plaquettes sanguines : ecchymoses, saignements, fatigue, faiblesse		√	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-MINOCYCLINE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur;
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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

Conservation :

Conserver entre 15 °C et 30 °C dans des flacons opaques et fermés hermétiquement. Conserver les boîtes de doses unitaires entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière et d'une humidité élevée.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA- MINOCYCLINE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements destinés aux patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en faisant parvenir un courriel à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario), M1B 2K9.

Dernière révision : 24 janvier 2019