



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 février 2019

minocycline chlorhydrate

MYNOCINE 100 mg, gélule

B/15 (CIP : 34009 341 168 9 6)

Laboratoire X.O

Code ATC	J01AA08 (tétracycline)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Chez l'adulte ou l'enfant de plus de 8 ans : Infections microbiologiquement documentées des souches bactériennes résistantes aux autres cyclines et sensibles à la minocycline (voir rubrique 5.1 du RCP) et pour lesquelles aucun antibiotique par voie orale ne paraît approprié. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 12 août 1982 Rectificatifs d'AMM : - 14/06/2012 : Restrictions d'utilisation (cf. rubrique 04.2 et Annexe) - 03/02/2016 : changement du titulaire d'AMM - 23/11/2017 : changement d'exploitant	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament à prescription hospitalière (PH)	
Classification ATC	2016 J J01 J01A J01AA J01AA08	Anti-infectieux généraux à usage systémique Antibactériens à usage systémique Tétracyclines Tétracyclines minocycline

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 22/11/2011.

Dans son dernier avis de renouvellement du 21 juillet 2010, la Commission a considéré que le SMR de MYNOCINE était important dans toutes ses indications d'AMM (cf. Annexe) excepté dans les infections ORL et broncho-pulmonaires à *Haemophilus influenzae*, en particulier les exacerbations aiguës des bronchites chroniques, pour lesquelles le SMR restait insuffisant pour l'ensemble des antibiotiques de la classe des tétracyclines.

Pour rappel, le 14 juin 2012, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé (ANSM) a restreint l'AMM ainsi que les conditions de prescription de la minocycline après avoir réévalué son rapport bénéfice/risque en raison d'un risque de syndromes d'hypersensibilité graves et d'atteintes auto-immunes¹.

Depuis le dernier examen par la Commission, MYNOCINE a été transféré des laboratoires Eurodep au laboratoire X.O.

03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« **Chez l'adulte ou l'enfant de plus de 8 ans**

Infections microbiologiquement documentées des souches bactériennes résistantes aux autres cyclines et sensibles à la minocycline (voir rubrique 5.1 du RCP) et pour lesquelles aucun antibiotique par voie orale ne paraît approprié. »

¹ ANSM – Lettre aux professionnels de santé. Restriction d'utilisation de la minocycline en raison d'un risque de syndromes d'hypersensibilité graves et d'atteintes auto-immunes. Juin 2012. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Minocycline-restriction-d-utilisation-en-raison-d-un-risque-de-syndromes-d-hypersensibilite-graves-et-d-atteintes-auto-immunes-Lettre-aux-professionnels-de-sante>

03.2 Posologie

« Voie orale

Adultes

200 mg/jour en deux prises au milieu des repas.

Enfants de plus de 8 ans

4 mg par kg de poids corporel et par jour, 2 prises matin et soir. »

03.3 Propriétés pharmacodynamiques (rubrique 5.1 du RCP)

« SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

Recommandations EUCAST (2011-01-05 v 1.3)

Staphylococcus spp. : S ≤ 0,5 mg/L et R > 1 mg/L

Streptococcus A, B, C, G : S ≤ 0,5 mg/L et R > 1 mg/L

Streptococcus pneumoniae : S ≤ 0,5 mg/L et R > 1 mg/L

Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis : S ≤ 1 mg/L et R > 2 mg/L

Neisseria gonorrhoeae : S ≤ 0,5 mg/L et R > 1 mg/L

Neisseria meningitidis : S ≤ 1 mg/L et R > 2 mg/L

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Classes

ESPÈCES HABITUELLEMENT SENSIBLES

Aérobies à Gram positif

Bacillus sp.

Staphylococcus méticilline-sensible

Anaérobies

Propionibacterium acnes

ESPÈCES INCONSTAMMENT SENSIBLES (RÉSISTANCE ACQUISE > 10 %)

Aérobies à Gram positif

Staphylococcus méticilline-résistant ⁽⁺⁾ (1)

(+) La prévalence de la résistance bactérienne est > 50 % en France.

(1) La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier. »

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité issue d'une revue de la littérature^{2,3,4,5}.

Aucune des études fournies n'a été considérée comme pertinente c'est à dire avec un schéma méthodologiquement approprié, en rapport avec la nouvelle indication thérapeutique, réalisée à la posologie recommandée par l'AMM et sur un nombre suffisant de patient.

Ces données ne sont donc pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Les nouvelles données de tolérance fournies par le laboratoire résident dans le PSUR couvrant la période du 12 août 2007 au 11 août 2012 durant laquelle :

- 52 cas de pharmacovigilance ont été rapportés dont 24 effets indésirables inattendus (dont 13 graves)
- 16 nouveaux cas de DRESS syndrome ou d'hypersensibilité médicamenteuse multi organe ont été rapportés (dont 13 cas issus de la littérature)

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf. tableau face-face en annexe) concernant notamment les rubriques :

- 4.1 Indications thérapeutiques : Restrictions à l'adulte et l'enfant de plus de 8 ans ainsi qu'aux souches bactériennes résistantes aux autres cyclines.
- 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi : Mise en garde sur le risque d'hypersensibilité plus élevé chez les patients de phototype V – VI et précautions d'emploi chez les insuffisants rénaux et chez les personnes âgées (> 65 ans).
- 4.8 Effets indésirables : Réorganisation du paragraphe et ajout de troubles cardiaques, auditifs, endocriniens, musculo-squelettiques, gastro intestinaux et du système immunitaire notamment le syndrome d'hypersensibilité, le syndrome lupique et la pseudo-maladie sérique.

► Il n'existe pas de Plan de Gestion de Risques (PGR) pour la Minocycline.

Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

² Falagas ME. *et al.* Tetracyclines for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2015;45:455–460

³ Fusco NM. *et al.* Antibiotic Management of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*-Associated Acute Pulmonary Exacerbations in Cystic Fibrosis. *Annals of Pharmacotherapy* 2015;49:458-468

⁴ Muhlebach MS. *et al.* Microbiological efficacy of early MRSA treatment in cystic fibrosis in a randomized controlled trial. *Thorax* 2017;72:318–326.

⁵ Van der Linden MMD. *et al.* DOMINO: doxycycline 40mg vs minocycline 100mg in the treatment of rosacea: a randomized, single blinded, non-inferiority trial, comparing efficacy and safety. *British Journal of Dermatology* 2017;176:1465–1474.

04.3 Données d'utilisation

■ Données de vente GERS (vente aux officines de ville et aux hôpitaux) en France entre décembre 2017 et novembre 2018 :

Spécialité	Estimation du nombre de boîtes vendues en ville	Estimation du nombre d'UCD dispensées à l'hôpital
MYNOCINE 100 mg (B/15 gélules)	27 321	26 175

■ Les données de dispensation officinales extrapolées issues du panel Xpr-So confirment ces résultats avec 26 080 boîtes de la spécialité MYNOCINE vendues entre décembre 2017 et novembre 2018 (dont 25 374 sur prescription) pour 10 698 dispensations distinctes.

Le faible nombre de dispensations de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les infections ciblées par MYNOCINE et leurs modalités de prise en charge ont été prises en compte^{6,7,8}. La place de MYNOCINE dans la stratégie thérapeutique a été modifiée depuis l'avis précédent de la Commission (avis du 21 juillet 2010).

Les cyclines (hors tigécycline) sont indiquées dans le traitement de nombreuses infections. Elles sont actives sur les bactéries dites atypiques, sans paroi (*Mycoplasma*, *Ureaplasma*) ou intracellulaires (*Brucella*, *Chlamydia*, *Rickettsia*, *Coxiella*) ainsi que, et de façon non exhaustive, *Borrelia*, *Pasteurella*, *Leptospira*, *Corynebacterium acnes*, *Mycobacterium leprae* et certaines mycobactéries non tuberculeuses. Elles possèdent également une activité sur les cocci gram positifs (en particulier staphylocoque) et partiellement sur *Plasmodium falciparum*.

A noter que la doxycycline 100 mg/j et la lymécycline 300 mg/j par voie orale sont particulièrement prescrites dans le traitement d'attaque de l'acné à prédominance inflammatoire (papulo-pustuleuse) dans les formes étendues et/ou d'évolution prolongée (grade 3 et 4), en se limitant à 3 mois de traitement continu. Elles peuvent également être utilisées dans les formes légères (grade 2) en cas d'échec après 3 mois d'un traitement local de 1^{ère} intention. La minocycline n'est quant à elle plus recommandée dans la prise en charge de l'acné⁷.

En raison du risque d'effets indésirables rares mais graves (syndrome d'hypersensibilité, hépatite, auto-immunité) et des restrictions d'AMM, la minocycline est un traitement de dernier recours qui doit être utilisé de manière exceptionnelle, en cas d'échec ou de résistance aux autres cyclines, sur les souches bactériennes sensibles à la minocycline et pour lesquelles aucun antibiotique par voie orale ne paraît approprié.

La Commission souligne que la restriction des conditions de prescription (PH) est en faveur de l'utilisation appropriée de cette spécialité.

Par ailleurs, les cyclines n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des infections ORL et broncho-pulmonaires à *Haemophilus influenzae*, en particulier les exacerbations aiguës de bronchites chroniques.

⁶ AFSSAPS – Recommandations. Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et de l'enfant. Octobre 2005. Disponible sur :

<http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/documents/consensus/2005-infVRB-recos-afssaps.pdf>

⁷ Le Cleach et al. Prise en charge de l'acné. Traitement de l'acné par voie locale et générale. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. 2015;142 :692–700.

⁸ CMIT. Chapitre 5.5 Cyclines et glycylicyclines. In E.PILLY 26^e Edition : ALINEA Plus Ed ; 2018 : pp 51-52.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 21 juillet 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► Les infections concernées par MYNOCINE se caractérisent par une évolution vers un handicap et/ou une dégradation marquée de la qualité de vie et peuvent dans certains cas engager le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications. L'acné inflammatoire sévère et moyenne peut entraîner une dégradation marquée de la qualité de vie.

► MYNOCINE entre dans le cadre d'un traitement curatif.

► Le rapport efficacité /effets indésirables est important uniquement en cas de souches résistantes aux autres antibiotiques, notamment les autres cyclines, sensibles à la minocycline.

► MYNOCINE est un traitement de dernier recours qui doit être utilisé de manière exceptionnelle, en cas d'échec ou de résistance aux autres cyclines, sur les souches bactériennes sensibles à la minocycline et pour lesquelles aucun antibiotique par voie orale ne paraît approprié. Les cyclines n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique de prise en charge des infections ORL et broncho-pulmonaires à *Haemophilus influenzae*⁷. La minocycline n'a plus de place dans le traitement de l'acnée⁷.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MYNOCINE reste important dans l'indication de l'AMM, à l'exception des infections ORL broncho-pulmonaires à *Haemophilus influenzae*, en particulier exacerbations aiguës de bronchites chroniques, où il reste insuffisant.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux de MYNOCINE dans l'indication et aux posologies de l'AMM, à l'exception des infections ORL et broncho-pulmonaires à *Haemophilus influenzae*, en particulier exacerbations aiguës de bronchites chroniques.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE : TABLEAU COMPARATIF DU RCP EN VIGUEUR ET DU RCP PRÉSENTÉ LORS DE LA DERNIÈRE ÉVALUATION PAR LA COMMISSION

Modifications suite à la réévaluation de la commission d'AMM, en vigueur depuis le 14 juin 2012

RCP en vigueur (daté du 23 novembre 2017)	RCP évalué par la Commission le 21 juillet 2010 (daté du 28 Juillet 2009)
1. DENOMINATION DU MEDICAMENT MYNOCINE 100 mg, gélule	1. DENOMINATION DU MEDICAMENT MYNOCINE 100 mg, gélule
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Chlorhydrate de minocycline 107,98 mg Quantité correspondant à minocycline base 100,00 mg Pour une gélule. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Chlorhydrate de minocycline107,98 mg Quantité correspondant à minocycline base 100,00 mg Pour une gélule. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
3. FORME PHARMACEUTIQUE Microgranules en gélules.	3. FORME PHARMACEUTIQUE Microgranules en gélules.
4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques <u>Chez l'adulte ou l'enfant de plus de 8 ans</u> Infections microbiologiquement documentées des souches bactériennes résistantes aux autres cyclines et sensibles à la minocycline (voir rubrique 5.1) et pour lesquelles aucun antibiotique par voie orale ne paraît approprié.	4. DONNEES CLINIQUES 4.1. Indications thérapeutiques Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques de la minocycline. Elles tiennent compte à la fois de la situation de cet antibiotique dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles et des connaissances actualisées sur la sensibilité des espèces bactériennes. Elles sont limitées aux infections suivantes : • brucelloses, • pasteurelloses, • infections pulmonaires, génito-urinaires et ophtalmiques à <i>Chlamydiae</i>, • infections pulmonaires et génito-urinaires à mycoplasmes, • rickettsioses, • infections à <i>Coxiella burnetii</i> (fièvre Q),

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Adultes

- o 200 mg/jour en deux prises au milieu des repas.

Enfants de plus de 8 ans

- o 4 mg par kg de poids corporel et par jour, 2 prises matin et soir.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité connue au chlorhydrate de minocycline (voir rubrique 4.8) ou allergie aux autres antibiotiques de la famille des tétracyclines ou à l'un des constituants du produit.
- En association avec les rétinoïdes par voie générale (voir rubrique 4.5).
- L'emploi de ce médicament doit être évité au cours du développement dentaire i.e. chez la femme enceinte à partir du 4ème mois de grossesse et

- gonococcie,
- infections ORL et broncho-pulmonaires à *Haemophilus influenzae*, en particulier exacerbations aiguës des bronchites chroniques,
- infections à tréponèmes (dans la syphilis, les tétracyclines ne sont indiquées qu'en cas d'allergie aux bêta-lactamines),
- infections à spirochètes (maladie de Lyme, leptospirose)
- choléra,
- acné (manifestations cutanées associées à *Propionibacterium acnes*)

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Adultes

- o Infections génito-urinaires basses non gonococciques (cervicites, uréthrites) : 100 mg/jour, au milieu du repas. La durée du traitement sera de 7 jours.
- o Exacerbations aiguës des bronchites chroniques : 100 mg/jour, au milieu des repas.
- o Gonococcie, infections génitales hautes à Chlamydiae et à mycoplasmes, brucellose, infections ophtalmiques et pulmonaires à Chlamydiae, rickettsioses, fièvre Q, infections pulmonaires à mycoplasmes, infections ORL à *Haemophilus influenzae*, spirochètes (maladie de Lyme, leptospirose), choléra : 200 mg/jour en deux prises (matin et soir) au milieu du repas.

Enfants au-dessus de 8 ans

- o 4 mg par kg de poids corporel et par jour, 2 prises matin et soir.

Acné

100 mg/jour pendant 10 à 15 jours, puis 50 mg une fois par jour ou 100 mg tous les 2 jours.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité connue au chlorhydrate de minocycline (voir rubrique 4.8) ou allergie aux autres antibiotiques de la famille des tétracyclines ou à l'un des constituants du produit.
- En association avec les rétinoïdes par voie générale (voir rubrique 4.5).
- En cas d'insuffisance hépatique et lors de la prise conjointe d'autres médicaments hépatotoxiques.

chez l'enfant de moins de huit ans en raison du risque de coloration permanente des dents (jaune-gris-brun) et d'hypoplasie de l'émail dentaire (voir rubrique 4.4). Ces effets sont plus fréquents lors de traitement au long cours mais ils ont également été observés après des utilisations courtes et répétées. • En cas d'insuffisance hépatique et lors de la prise conjointe d'autres médicaments hépatotoxiques. 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Mises en garde spéciales La prise de tétracyclines au cours du développement dentaire (après le 4^{ème} mois de grossesse, nourrisson et enfant de moins de 8 ans) peut entraîner une coloration permanente des dents (jaune-gris-brun). Cet effet est plus fréquent lorsque le produit est utilisé au long cours, mais il a également été observé après des utilisations courtes et répétées du produit. Des cas d'hypoplasie de l'émail dentaire ont également été signalés. Les tétracyclines, chez les femmes enceintes à partir du 4^{ème} mois de grossesse, ne doivent pas être utilisées à moins que le bénéfice attendu ne soit clairement supérieur au risque. En cas d'apparition d'éruption cutanée, de fièvre ou d'adénopathies, il convient d'arrêter le traitement (voir rubrique 4.8). Des cas de syndrome d'hypersensibilité ont été rapportés avec la minocycline. Le risque de survenue et la sévérité de ces réactions semblent plus élevés chez les patients de phototype foncé (phototype V - VI). En cas d'élévation des transaminases, des phosphatases alcalines, de la bilirubine et à plus forte raison en cas d'ictère, il convient d'arrêter le traitement. En raison d'un risque de photosensibilisation, il est conseillé d'éviter une exposition directe au soleil ou aux U.V. pendant le traitement. Toute exposition doit être interrompue en cas d'apparition de manifestations cutanées à type d'érythème. En cas de céphalées et troubles de la vision évocateurs d'hypertension intracrânienne bénigne, il convient d'arrêter le traitement (voir rubrique 4.8).	• L'emploi de ce médicament doit être évité au cours du développement dentaire chez la femme enceinte à partir du 4^{ème} mois de grossesse et chez l'enfant de moins de huit ans en raison du risque de coloration permanente des dents (jaune-gris-brun) et d'hypoplasie de l'émail dentaire. • Ces effets sont plus fréquents lors de traitement au long cours mais ils ont également été observés après des utilisations courtes et répétées. • L'allaitement est déconseillé en cas de prise de ce médicament. 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Mises en garde spéciales La prise de tétracyclines au cours du développement dentaire (après le 4^{ème} mois de grossesse, nourrisson et enfant de moins de 8 ans) peut entraîner une coloration permanente des dents (jaune-gris-brun). Cet effet est plus fréquent lorsque le produit est utilisé au long cours, mais il a également été observé après des utilisations courtes et répétées du produit. Des cas d'hypoplasie de l'émail dentaire ont également été signalés. Les tétracyclines, chez les femmes enceintes à partir du 4^{ème} mois de grossesse, ne doivent pas être utilisées à moins que le bénéfice attendu ne soit clairement supérieur au risque. Le surdosage expose à un risque d'hépatotoxicité. En cas d'apparition d'éruption cutanée, de fièvre ou d'adénopathies, il convient d'arrêter le traitement (voir rubrique 4.8). En cas d'élévation des transaminases, des phosphatases alcalines, de la bilirubine et à plus forte raison en cas d'ictère, il convient d'arrêter le traitement. En raison d'un risque de photosensibilisation, il est conseillé d'éviter une exposition directe au soleil ou aux U.V. pendant le traitement. Toute exposition doit être interrompue en cas d'apparition de manifestations cutanées à type d'érythème. En cas de céphalées et troubles de la vision évocateurs d'hypertension intracrânienne bénigne, il convient d'arrêter le traitement (voir rubrique 4.8).
---	--

Précautions d'emploi

Utilisation chez les insuffisants rénaux

Ces patients peuvent accumuler les tétracyclines ce qui peut entraîner une toxicité hépatique (cf. paragraphe surveillance biologique). L'action anti-anabolisante des tétracyclines peut entraîner une augmentation de l'urée sanguine chez les insuffisants rénaux. La dose de 200 mg ne doit pas être dépassée.

En cas d'insuffisance rénale sévère, ces effets métaboliques peuvent inclure une azotémie, une hyperphosphatémie et une acidose.

Utilisation en gériatrie

En l'absence de données suffisantes chez la personne de 65 ans et plus, le traitement doit être initié à faibles doses en tenant compte de la fréquence plus importante d'altération des fonctions hépatique, rénale et cardiaque, et de pathologies ou d'autres traitements concomitants.

Surveillance biologique

Une surveillance biologique hématologique, hépatique et rénale doit être effectuée.

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

Associations contre-indiquées

Tous les rétinoïdes par voie générale: risque d'hypertension intra-crânienne.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anticoagulants oraux

Augmentation de l'effet des anticoagulants oraux et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR: adaptation éventuelle de la posologie des anticoagulants oraux pendant le traitement anti-infectieux et après son arrêt.

+ Sels de fer (voie orale)

Diminution de l'absorption digestive des cyclines (formation de complexes). Prendre les sels de fer à distance de la minocycline (plus de 2 heures si possible).

+ Sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium (topiques gastro-intestinaux)

Diminution de l'absorption digestive des cyclines. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance de la minocycline (plus de 2 heures, si possible).

+ Didanosine

Diminution de l'absorption digestive des cyclines en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un antiacide dans le comprimé de D_{DI}).

Précautions d'emploi

La minocycline doit être utilisée avec précaution en cas d'insuffisance hépatique (cf. Mises en garde)

Chez l'insuffisant rénal, il n'est pas nécessaire de réduire la posologie de la minocycline ou d'en espacer les prises. La demi-vie de la minocycline est identique même chez le malade sous hémodialyse.

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

Associations contre-indiquées

Tous les rétinoïdes par voie générale: risque d'hypertension intra-crânienne.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anticoagulants oraux

Augmentation de l'effet des anticoagulants oraux et du risque hémorragique.

Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR: adaptation éventuelle de la posologie des anticoagulants oraux pendant le traitement anti-infectieux et après son arrêt.

+ Sels de fer (voie orale)

Diminution de l'absorption digestive des cyclines (formation de complexes). Prendre les sels de fer à distance de la minocycline (plus de 2 heures si possible).

+ Sels, oxydes, hydroxydes de magnésium, d'aluminium et de calcium (topiques gastro-intestinaux)

Diminution de l'absorption digestive des cyclines. Prendre les topiques gastro-intestinaux à distance de la minocycline (plus de 2 heures, si possible).

+ Didanosine

Diminution de l'absorption digestive des cyclines en raison de l'augmentation du pH gastrique (présence d'un antiacide dans le comprimé de D_{DI}).

Prendre la didanosine à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Un effet tératogène des cyclines a été retrouvé en expérimentation animale mais de façon inconstante.

En clinique, l'utilisation des cyclines au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

L'administration de cyclines au cours des deuxième et troisième trimestres expose le fœtus au risque de coloration des dents de lait.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser les cyclines pendant le premier trimestre de la grossesse.

A partir du deuxième trimestre de la grossesse, l'administration de cyclines est contre-indiquée.

Allaitement

En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est déconseillé.

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

Il convient d'attirer l'attention des conducteurs ou des utilisateurs de machines sur les risques de sensations vertigineuses avec impression d'idéation ralentie.

4.8. Effets indésirables

Troubles hématologiques

Eosinophilie, neutropénie, thrombopénie et anémie hémolytique ont été observées.

Des cas isolés d'agranulocytose ont été rapportés.

Troubles cardiaques

Des cas de myocardite et péricardite ont été observés.

Troubles de l'oreille et du conduit auditif

Altération de l'audition, acouphènes.

Troubles endocriniens

Possibilité d'anomalie de la fonction thyroïdienne.

Trouble gastro-intestinaux

Diarrhée, nausées, vomissements, anorexie. Survenue possible de dysphagie.

Prendre la didanosine à distance des cyclines (plus de 2 heures, si possible).

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Un effet tératogène des cyclines a été retrouvé en expérimentation animale mais de façon inconstante.

En clinique, l'utilisation des cyclines au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet malformatif particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer les conséquences d'une exposition en cours de grossesse.

L'administration de cyclines au cours des deuxième et troisième trimestres expose le fœtus au risque de coloration des dents de lait.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser les cyclines pendant le premier trimestre de la grossesse.

A partir du deuxième trimestre de la grossesse, l'administration de cyclines est contre-indiquée.

Allaitement

En cas de traitement par ce médicament, l'allaitement est déconseillé.

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

Il convient d'attirer l'attention des conducteurs ou des utilisateurs de machines sur les risques de sensations vertigineuses avec impression d'idéation ralentie.

4.8. Effets indésirables

- Dyschromie dentaire ou hypoplasie de l'émail en cas d'administration chez l'enfant en dessous de 8 ans
- Dans de rares cas : anorexie, nausées, vomissements, diarrhée.
- Réactions allergiques (urticaire, rash, prurit)
- Une photosensibilisation se manifestant par une réaction cutanée exagérée à l'exposition solaire, a été rapportée chez des malades traités par les tétracyclines. De rares cas ont été rapportés avec la minocycline.
- De très rares cas de pigmentation, brune à gris bleuté, de la peau, des muqueuses et des phanères ont été observés. Il convient, si possible, d'arrêter le traitement. Cette pigmentation est lentement régressive à l'arrêt du traitement.
- Très rarement, pneumopathie interstitielle aiguë, résolutive à l'arrêt du

entérocolite, œsophagite, ulcération œsophagienne, glossite, pancréatite et colite pseudomembraneuse.

Troubles généraux

Fièvre.

Troubles hépatobiliaires

Une augmentation des enzymes hépatiques, ictère, hyperbilirubinémie et hépatite ont été rapportés. Des cas d'insuffisance hépatique (parfois fatale) ont été observés.

Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os

Arthralgie, myalgie, arthrite.

Troubles du système nerveux

Etourdissements, vertiges, céphalées, signes d'hypertension intracrânienne bénigne, bombement de la fontanelle.

Troubles rénaux et urinaires

Augmentation de l'urée sanguine.

Des cas de néphrite interstitielle avec insuffisance rénale aiguë ont été rapportés.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Toux, dyspnée, infiltrats pulmonaires et éosinophilie.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Erythème polymorphe, érythème noueux, érythème pigmenté fixe, photosensibilisation, prurit, rash, urticaire, hyperpigmentation, angio-œdème, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, vascularite.

Des cas isolés d'alopécie ont été rapportés.

Troubles du système immunitaire

Des réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes (y compris les chocs) parfois fatales ont été rapportées.

Les syndromes suivants ont été rapportés :

□ Syndrome d'hypersensibilité consistant en une réaction cutanée (tel que rash ou dermite exfoliative), éosinophilie et une ou plusieurs des manifestations suivantes : hépatite, pneumopathie, néphrite, myocardie, péricardite. Fièvre et lymphadénopathie peuvent être présentes (voir rubrique 4.4).

□ Syndrome lupique consistant en l'apparition d'anticorps antinucléaires, arthralgie, arthrite, raideur articulaire ou œdème articulaire, et une ou plusieurs des manifestations suivantes : fièvre, myalgie, hépatite, érythème, vascularite.

□ Pseudo-maladie sérique consistant en la présence de fièvre, urticaire ou rash, arthralgie, arthrite, raideur articulaire ou œdème articulaire. Une éosinophilie peut être présente.

Déclaration des effets indésirables suspectés

□□ La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du

traitement.

- Une hyperazotémie extrarénale en relation avec un effet antianabolique a été signalée avec les tétracyclines. Cette hyperazotémie peut être majorée par l'association avec les diurétiques.
- Des néphrites interstitielles aiguës ont été exceptionnellement rapportées.
- Dans de rares cas, apparition d'anticorps antinucléaires ou de syndrome lupique.
- Des élévations de transaminases (ALAT, ASAT), des phosphatases alcalines, de la bilirubine, et des hépatites ont été rarement signalées.
- Sensations vertigineuses, avec impression d'idéation ralentie (voir rubrique 4.7)
- Des cas de troubles hématologiques ont été décrits lors de traitement par des tétracyclines (anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie, éosinophilie).
- De très rares réactions d'hypersensibilité graves avec atteinte polyviscérale ont été rapportées imposant l'arrêt immédiat et définitif du médicament. La symptomatologie peut comporter : fièvre, éruption cutanée, adénopathies, hyperéosinophilie, atteintes viscérales (essentiellement hépatiques, pulmonaires, myocardiques ou rénales).
- Des signes d'hypertension intracrânienne bénigne ont pu être observés lors de l'utilisation des tétracyclines. Elle se manifeste par des céphalées et des troubles de la vision. En général, ces signes disparaissent à l'arrêt du traitement.

médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr

4.9. Surdosage

Les symptômes sont ceux [décrits dans le paragraphe EFFETS INDESIRABLES](#). Le surdosage expose à un risque d'hépatotoxicité. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIBIOTIQUES ANTIBACTERIENS de la famille des tétracyclines, **code ATC : J01AA08**.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

Recommandations EUCAST (2011-01-05 v 1.3)

Staphylococcus spp. : S ≤ 0,5 mg/L et R > 1 mg/L

Streptococcus A, B, C, G : S ≤ 0,5 mg/L et R > 1 mg/L

Streptococcus pneumoniae : S ≤ 0,5 mg/L et R > 1 mg/L

Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis : S ≤ 1 mg/L et R > 2 mg/L

Neisseria gonorrhoeae : S ≤ 0,5 mg/L et R > 1 mg/L

Neisseria meningitidis : S ≤ 1 mg/L et R > 2 mg/L

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Classes

ESPÈCES HABITUELLEMENT SENSIBLES

Aérobies à Gram positif

Bacillus sp.

Staphylococcus méticilline-sensible

4.9. Surdosage

Les symptômes sont ceux [décrits dans le paragraphe EFFETS INDESIRABLES](#). Le surdosage expose à un risque d'hépatotoxicité. Il n'existe pas d'antidote spécifique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTIBIOTIQUES ANTIBACTERIENS de la famille des tétracyclines, (J : Anti-infectieux)

SPECTRE D'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

S ≤ 4 mg/L et R > 8 mg/L

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'information sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Ces données ne peuvent apporter qu'une orientation sur les probabilités de la sensibilité d'une souche bactérienne à cet antibiotique.

Lorsque la variabilité de la prévalence de la résistance en France est connue pour une espèce bactérienne, elle est indiquée dans le tableau ci-dessous :

Catégories	Fréquence de résistance acquise en France (>10%) (valeurs extrêmes)
ESPÈCES SENSIBLES	

Anaérobies <i>Propionibacterium acnes</i>	
ESPÈCES INCONSTAMMENT SENSIBLES (RÉSISTANCE ACQUISE ≥ 10 %) Aérobies à Gram positif <i>Staphylococcus</i> méticilline-résistant (+) ⁽¹⁾	Aérobies à Gram positif <i>Bacillus</i> 40-80 % <i>Entérocoques</i> <i>Staphylococcus</i> méti-S <i>Staphylococcus</i> méti-R 70-80 % <i>Streptococcus A</i> 20 % <i>Streptococcus B</i> 80-90 % <i>Streptococcus pneumoniae</i> 20-40 % Aérobies à Gram négatif <i>Branhamella catarrhalis</i> <i>Brucella</i> <i>Escherichia coli</i> 20-40 % <i>Haemophilus influenzae</i> 10% <i>Klebsiella</i> 10-30 % <i>Neisseria gonorrhoeae</i> <i>Pasteurella</i> <i>Vibrio cholerae</i>
(+) La prévalence de la résistance bactérienne est > 50 % en France. ⁽¹⁾ La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 20 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.	Anaérobies <i>Propionibacterium acnes</i> Autres <i>Borellia burgdorferi</i> <i>Chlamydia</i> <i>Coxiella burnetii</i> <i>Leptospira</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> <i>Rickettsia</i> <i>Treponema pallidum</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
	ESPÈCES RESISTANTES Aérobies à Gram négatif <i>Acinetobacter</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Proteus vulgaris</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Serratia</i>

* La fréquence de résistance à la méticilline est environ de 30 à 50 % de l'ensemble des staphylocoques et se rencontre surtout en milieu hospitalier.

N.B : certaines espèces bactériennes ne figurent pas dans le spectre en l'absence

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, l'absorption de la minocycline est presque totale (95 à 100 %). Elle est peu influencée par la nourriture et le lait, mais elle est diminuée par le fer, le calcium, les gels d'alumine et les pansements gastriques.

Distribution

Après administration orale de 100 mg, le pic est atteint en moins de 2 heures et la concentration est de 1,5 à 2 µg/ml. A l'équilibre, cette concentration maximale atteint 3,5 à 4 µg/ml.

La demi-vie d'élimination est de 18 heures environ, et la liaison aux protéines plasmatiques comprise en 70 et 80 %.

La minocycline diffuse très bien dans l'organisme. Les taux sont supérieurs aux CMI des germes responsables des principales infections dans les sécrétions bronchiques, les poumons, la peau, la prostate, la bile, la vésicule biliaire, le foie, les ganglions, l'appareil génital féminin, les amygdales, les muscles, les reins, les urines.

Métabolisme

Le principal métabolite retrouvé au niveau urinaire est la 9-hydroxyminocycline.

Elimination

30 à 40 % d'une dose de minocycline sont excrétés par le rein et le restant (60 à 70 %) par les fèces. Dans les urines, la minocycline est excrétée sous forme inchangée (8 à 12 %) et sous forme de métabolites inactifs. Dans les fèces, 20 à 35 % de la dose sont retrouvés sous forme inchangée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline (AVICEL PH 101).

Composition de l'enveloppe de la gélule:

d'indication clinique.

La minocycline augmente l'excrétion sébacée, possède une action anti-inflammatoire et anti-lipasique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, l'absorption de la minocycline est presque totale (95 à 100 %). Elle est peu influencée par la nourriture et le lait, mais elle est diminuée par le fer, le calcium, les gels d'alumine et les pansements gastriques.

Distribution

Après administration orale de 100 mg, le pic est atteint en moins de 2 heures et la concentration est de 1,5 à 2 µg/ml. A l'équilibre, cette concentration maximale atteint 3,5 à 4 µg/ml.

La demi-vie d'élimination est de 18 heures environ, et la liaison aux protéines plasmatiques comprise en 70 et 80 %.

La minocycline diffuse très bien dans l'organisme. Les taux sont supérieurs aux CMI des germes responsables des principales infections dans les sécrétions bronchiques, les poumons, la peau, la prostate, la bile, la vésicule biliaire, le foie, les ganglions, l'appareil génital féminin, les amygdales, les muscles, les reins, les urines.

Métabolisme

Le principal métabolite retrouvé au niveau urinaire est la 9-hydroxyminocycline.

Elimination

30 à 40 % d'une dose de minocycline sont excrétés par le rein et le restant (60 à 70 %) par les fèces. Dans les urines, la minocycline est excrétée sous forme inchangée (8 à 12 %) et sous forme de métabolites inactifs. Dans les fèces, 20 à 35 % de la dose sont retrouvés sous forme inchangée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline (AVICEL PH 101).

Composition de l'enveloppe de la gélule:

- Tête: indigotine, érythrosine, dioxyde de titane, gélatine.
- Corps: indigotine, gélatine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

6, 9, 12, 15, 30 ou 100 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ LABORATOIRE X.O

170, BUREAUX DE LA COLLINE
92213 SAINT CLOUD CEDEX

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 314 860-2: 6 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 314 861-9: 9 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 331 473-3: 12 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 341 168-9: 15 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 341 169-5: 30 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 553 891-6: 100 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

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

Date de première autorisation : 12 Août 1982

Date de renouvellement de l'autorisation : 3 Janvier 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

- Tête: indigotine, érythrosine, dioxyde de titane, gélatine.
- Corps: indigotine, gélatine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

6, 9, 12, 15, 30 ou 100 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ TONIPHARM

3, RUE DES QUATRE CHEMINEES
92100 BOULOGNE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 314 860-2: 6 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 314 861-9: 9 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 331 473-3: 12 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 341 168-9: 15 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 341 169-5: 30 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 553 891-6: 100 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

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

Date de première autorisation : 12 Août 1982

Date de renouvellement de l'autorisation : 3 Janvier 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES
RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES
RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.