

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Microgranules en gélules.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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) et pour lesquelles aucun antibiotique par voie orale ne paraît approprié.

4.2. Posologie et mode d'administration

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.

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 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 (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).

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 DDI).

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

4.6. Fertilité, 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

Affections hématologiques et du système lymphatique

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

Des cas isolés d'agranulocytose ont été rapportés.

Affections cardiaques

Des cas de myocardite et péricardite ont été observés.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Altération de l'audition, acouphènes.

Affections endocriniennes

Possibilité d'anomalie de la fonction thyroïdienne.

Affections gastro-intestinales

Diarrhée, nausées, vomissements, anorexie. Survenue possible de dysphagie, entérocolite, œsophagite, ulcération œsophagienne, glossite, pancréatite et colite pseudomembraneuse.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fièvre.

Affections hépatobiliaires

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

Affections musculosquelettiques et systémiques

Arthralgie, myalgie, arthrite.

Affections du système nerveux

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

Affections du rein et des voies urinaires

Augmentation de l'urée sanguine.

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Toux, dyspnée, infiltrats pulmonaires et éosinophilie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

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'alopecie ont été rapportés.

Affections 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 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.signalement-sante.gouv.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
<u>ESPÈCES HABITUELLEMENT SENSIBLES</u>
Aérobies à Gram positif
<i>Bacillus</i> sp.
<i>Staphylococcus</i> méticilline-sensible
Anaérobies
<i>Propionibacterium acnes</i>

<u>ESPECES INCONSTAMMENT SENSIBLES</u>
(résistance acquise > 10 %)
Aérobies à Gram positif
<i>Staphylococcus</i> 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.

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.

Élimination

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

- 34009 314 860 2 2 : 6 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 34009 314 861 9 0 : 9 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 34009 331 473 3 4 : 12 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 34009 341 168 9 6 : 15 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 34009 341 169 5 7 : 30 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 34009 553 891 6 3 : 100 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

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

Date de première autorisation : 12/08/1982

Date de renouvellement : 28/08/2008

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

1er Juillet 2019

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.