

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**KLINOTAB 100mg comprimés pelliculés**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de minocycline équivalent à 100 mg de minocycline base.

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé pelliculé contient 5,00 mg de sorbitol et 0,484 mg de jaune orangé (E 110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé, ovale, sécable de couleur orange

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Klinotab est indiqué pour le traitement de formes moyennes à graves d'acné vulgaire inflammatoire

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

##### Posologie

La dose recommandée de Klinotab pendant la période initiale est de 100 mg par jour en une prise. Le traitement ne doit pas être poursuivi s'il n'y a pas eu de réponse suffisante au cours des premières semaines. Lorsque la phase inflammatoire s'est atténuée, on conseille de passer à un traitement d'entretien à la dose de 50 mg/jour ou 100 mg tous les 2 jours. Le traitement d'entretien doit être continué pendant au moins 4 à 6 semaines.

Il est recommandé de prendre les comprimés avec une quantité adéquate d'eau et pas en position couchée.

##### Posologie en cas d'insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale légère à modérée, la posologie ci-dessus ne doit pas être adaptée. Vu qu'une légère augmentation de l'effet catabolique chez les patients atteints d'une insuffisance rénale peut causer de l'urémie, il est recommandé de déterminer régulièrement le BUN chez ces patients sous traitement avec la minocycline.

##### Mode d'administration

Par voie orale

### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active aux tétracyclines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Grossesse et période d'allaitement.
- Insuffisance rénale grave nécessitant une dialyse.
- Insuffisance hépatique ou antécédents d'insuffisance hépatique.
- Les tétracyclines ne peuvent pas être administrées aux enfants en dessous de 8 ans.

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Klinotab, comme les autres tétracyclines, est nocif pour le fœtus quand il est administré à la femme enceinte. Si une quelconque tétracycline est prise pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte sous un tel traitement, elle devra être informée du risque potentiel pour le fœtus. On peut s'attendre, tout comme avec les autres tétracyclines, à ce que l'administration de Klinotab pendant la période de développement des dents (à partir du 4<sup>ème</sup> mois de la grossesse, chez les nouveau-nés et les enfants jusqu'à l'âge de 8 ans) puisse donner lieu à une coloration des dents (jaune-gris-brun).

Cet effet indésirable est plus courant lors d'un traitement prolongé, bien qu'il ait été observé aussi lors de traitements à court terme répétés.

Une hypoplasie de l'émail dentaire a également été signalée. Par conséquent, les tétracyclines ne peuvent être administrées pendant la période de développement des dents à moins que les autres médicaments ne soient contre-indiqués ou inefficaces.

Toutes les tétracyclines forment un complexe calcique stable dans tous les tissus osseux en formation. Chez les prématurés recevant de la tétracycline à raison de 25 mg/kg toutes les 6 heures, on a observé une diminution du taux de croissance du péroné. Cette réaction s'est montrée réversible dès l'arrêt du traitement.

Comme c'est le cas avec les autres antibiotiques, l'usage de ce médicament peut provoquer une prolifération de micro-organismes non-sensibles, incluant les champignons.

En cas de surinfection, le traitement à l'antibiotique devra être arrêté et un traitement approprié sera instauré.

Une pseudotumeur cérébrale (hypertension intracrânienne bénigne) chez l'adulte a été associée à la prise de tétracyclines. Cette hypertension se manifeste par des céphalées et des troubles de la vision. Un bombement des fontanelles a été associé à la prise de tétracyclines chez les nouveau-nés.

Dans les deux cas, cet état et ces symptômes apparentés disparaissent à l'arrêt de la tétracycline, mais des séquelles peuvent parfois persister.

L'effet anti-anabolique des tétracyclines risque d'entraîner une élévation de l'azote uréique du sang. Alors que cela ne pose pas de problème chez les patients ayant une fonction rénale normale, des taux sériques plus élevés en tétracycline peuvent entraîner une azotémie, une hyperphosphatémie et une acidose chez les patients présentant une diminution significative de leur fonction rénale.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale, une accumulation systémique excessive du médicament et une possible toxicité hépatique sont à craindre aux doses thérapeutiques orales et parentérales.

Dans ce cas, des doses inférieures aux doses usuelles seront prescrites et si le traitement se prolonge, la détermination des taux sériques du médicament est recommandée.

Des cas isolés de photosensibilité, se manifestant par une réaction exacerbée au rayonnement solaire, ont été observés lors d'un traitement aux tétracyclines.

Ceci a été plus rarement rapporté avec la minocycline. Les patients susceptibles d'être exposés directement au soleil ou aux rayons UV, doivent être avisés de cette possible réaction avec les tétracyclines.

Le traitement sera arrêté à la première manifestation d'érythème cutané.

Au cours de traitements prolongés avec les tétracyclines, il convient de pratiquer régulièrement des tests sanguins (tests des fonctions hématopoïétiques, rénales et hépatiques) de manière à pouvoir adapter la posologie en cas de troubles fonctionnels graves.

La prudence s'impose chez les patients souffrant d'un syndrome de Ménière.

Les études cliniques montrent que le médicament ne s'accumule pas chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, pour autant que l'on ne dépasse pas la dose thérapeutique normale. Si l'on administre des doses élevées, il est nécessaire de surveiller la fonction rénale, et de déterminer les taux sériques de minocycline et l'azote uréique du sang. Il faut adapter la posologie en cas de besoin.

En cas de survenue d'un syndrome de type lupus érythémateux, de symptômes pouvant évoquer une hépatite médicamenteuse ou de symptômes respiratoires avec fièvre et éosinophilie, le traitement à la minocycline doit être immédiatement interrompu. Si le traitement devait être prolongé, il faudrait surveiller régulièrement les tests hépatiques et les facteurs antinucléaires, la majorité des réactions hépatiques et/ou de type lupique survenant après un traitement prolongé et étant caractérisées par un début insidieux.

#### *Excipients :*

Klinotab contient un agent colorant, jaune orangé S (E 110), qui peut provoquer des réactions allergiques.

Il contient également 5 mg de sorbitol par comprimé équivalent à 0,07 mg/kg/jour.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Comme les tétracyclines peuvent entraîner un allongement du temps de prothrombine, il est parfois nécessaire de diminuer la dose de l'anticoagulant chez les patients traités par ce type de médicament. Il est recommandé de surveiller l'INR.

Les sels de fer, les antiacides contenant de l'aluminium, du calcium ou du magnésium, le charbon activé, les résines échangeuses d'ions et peut-être aussi le bicarbonate de sodium peuvent entraîner une diminution de la résorption de Klinotab, même si cette diminution est moins importante que pour les autres tétracyclines.

Les antibiotiques à action bactériostatique peuvent interférer avec l'action bactériostatique des pénicillines. L'association de la minocycline à des antibiotiques bactéricides, tels que les pénicillines, est déconseillée.

Lors d'administration simultanée d'antihistaminiques H<sub>2</sub>, la biodisponibilité de Klinotab peut diminuer.

L'action contraceptive des oestro-progestatifs peut être diminuée lors de la prise concomitante de tétracyclines.

Une administration d'isotretinoïne doit être évitée juste avant, pendant et juste après le traitement au chlorhydrate de minocycline. L'association de ces deux substances peut

augmenter le risque d'hypertension intracrânienne. Chaque substance prise séparément a été associée à une pseudotumeur cérébrale.

L'absorption de minocycline des formulations orales conventionnelles peut être influencée par les aliments et le lait. L'absorption des gélules à microgranules n'est quasiment pas influencée par l'ingestion de nourriture ou de lait.

#### *Tests de laboratoire*

De fausses élévations du taux de catécholamines dans l'urine peuvent survenir à cause de l'interférence avec le test de fluorescence.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Des études sur animaux ont démontré que les tétracyclines passent dans le placenta et ont été retrouvées dans les tissus du fœtus. Elles peuvent avoir un effet nocif sur le développement du fœtus (en général en rapport avec le développement squelettique). Une embryotoxicité a été mise en évidence en début de portée chez les animaux.

Klinotab, comme les autres tétracyclines, passe la barrière placentaire et peut être nocif pour le fœtus quand il est administré à la femme enceinte. Si Klinotab est pris pendant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte sous un tel traitement, elle devra être informée de ce risque.

La prise de tétracyclines pendant la période de développement dentaire (deuxième moitié de la grossesse) peut provoquer une coloration dentaire irréversible ainsi qu'une hypoplasie de l'émail dentaire.

Les tétracyclines forment, si administrées pendant les derniers trimestres de la grossesse un complexe calcique stable dans tous les tissus osseux en formation. Chez les prématurés recevant de la tétracycline à raison de 25 mg/kg toutes les 6 heures, on a observé une diminution du taux de croissance du péroné. Cette réaction s'est montrée réversible dès l'arrêt du traitement.

Des anomalies congénitales incluant un raccourcissement des membres ont été rapportées. A la vue de ces données, l'administration de minocycline pendant la grossesse est contre-indiquée.

### **Allaitement**

Le chlorhydrate de minocycline passe dans le lait maternel. Une décision doit dès lors être prise sur l'arrêt ou la poursuite de l'allaitement maternel. Si l'on décide de continuer l'allaitement, le traitement au Klinotab doit être arrêté.

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

Klinotab pouvant provoquer des symptômes de nature oto-vestibulaire (vertiges, par exemple), la prudence s'impose lorsque l'on conduit un véhicule ou lorsque l'on utilise une machine. Ces symptômes peuvent disparaître pendant le traitement et habituellement dès l'arrêt du traitement.

## **4.8 Effets indésirables**

Du fait de l'absorption orale pratiquement complète de la minocycline, les effets indésirables au niveau de la partie inférieure de l'intestin, en particulier les diarrhées, sont peu fréquents. Les effets indésirables suivants sont causés par l'administration de tétracyclines.

### Affections hématologiques et du système lymphatique

Anémie hémolytique, thrombocytopénie, neutropénie, leucopénie, pancytopenie, agranulocytose et éosinophilie ont été signalées.

### Affections du système immunitaire

Urticairé, angiooedème, polyarthralgie, anaphylaxie, réactions anaphylactoïdes (y compris le choc anaphylactique), dans certains cas avec une issue fatale, purpura anaphylactoïde, péricardite, myocardite.

La minocycline, en particulier lors de traitements prolongés pour l'acné, peut être responsable de syndromes de type lupus érythémateux (avec polyarthralgies, titre élevé d'anticorps antinucléaires, ...) ainsi que d'hépatites de type hépatite chronique active. Réactions immunologiques au niveau des poumons avec dyspnée, toux, fièvre, infiltrats et éosinophilie ont été décrites plus rarement. L'association d'hépatite, symptômes pulmonaires et arthralgie ainsi que des myalgies ont été également rapportées.

De rares cas d'éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques ainsi qu'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ont été signalés.

### Affections endocriniennes

En cas de traitement prolongé, les tétracyclines peuvent être cause d'une coloration microscopique brun-noirâtre de la glande thyroïde. A ce jour, on n'a observé qu'un seul cas d'hypofonctionnement thyroïdien en relation avec cette pigmentation.

Dans de très rares cas, une hyperthyroïdie auto-immune peut se manifester.

### Affections du système nerveux

Un bombement des fontanelles chez les nouveau-nés et de l'hypertension intracrânienne bénigne chez l'adulte (pseudotumeur cérébrale) ont été observés. Des céphalées, seules, peuvent également survenir.

On a rapporté aussi des cas de vertiges, paresthésies, convulsions et sédation.

### Affections de l'oreille et du labyrinthe

Chez les patients traités avec chlorhydrate de minocycline, on a observé plus rarement une diminution de l'ouïe ou un tintement d'oreilles.

### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Toux et dyspnée ont été rarement rapportées.

Très rarement des bronchospasmes, une aggravation de l'asthme et une éosinophilie pulmonaire ont été observés.

### Affections gastro-intestinales

Anorexie, nausées, vomissements, douleurs dans la région de l'estomac, diarrhée, inflammation de la langue ou de la bouche, dyspepsie, dysphagie, coloration dentaire, colite pseudomembraneuse, entérocolite, pancréatite, lésions inflammatoires (avec surinfection par Candida) dans la région ano-génitale.

De rares cas d'inflammation et d'ulcération de l'œsophage ont été observés chez des patients prenant des antibiotiques de la classe des tétracyclines sous forme de gélules ou de comprimés. La plupart de ces patients prenaient leur médicament juste avant de se coucher ou sans boisson.

### Affections hépatobiliaires

Augmentation des enzymes hépatiques et rarement hépatite, et diminution grave du fonctionnement du foie (parfois avec issue fatale), cholestase hépatique, hyperbilirubinémie ou jaunisse.

Dans de très rares cas la cirrhose hépatique et une insuffisance hépatique aiguë peuvent survenir.

### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Eruptions maculopapuleuses et érythémateuses. On a signalé, mais rarement, de la dermatite exfoliative.

Erythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson et des éruptions cutanées médicamenteuses permanentes ont été constatées rarement, de même qu'une alopecie, prurit, rash, urticaire, un érythème noueux ou une hyperpigmentation des ongles.

Dans de très rares cas une vascularite ou une nécrolyse épidermique toxique ont été rapportées.

Dans de rares cas, une polyartérite noueuse cutanée a été signalée.

Des surinfections par *Candida albicans* peuvent provoquer une balanite ou une vaginite.

Une photosensibilité de la peau, se manifestant par une réaction exacerbée au rayonnement solaire, a été observée dans des cas isolés, lors d'un traitement aux tétracyclines. Ceci a été rarement rapporté avec la minocycline.

Une hyperpigmentation de la peau, des muqueuses, des ongles et des dents a pu être rarement constatée après l'utilisation de la minocycline.

### Affections musculo-squelettiques et systémiques

Chez les enfants âgés de moins de 8 ans et plus rarement chez l'adulte on a constaté une coloration des dents.

Une hypoplasie de l'émail dentaire a été rapportée.

Arthrite, une décoloration des os, raideur ou gonflement des articulations peuvent très rarement apparaître.

### Affections du rein et des voies urinaires

Des élévations de l'azote uréique du sang ont été observées et sont apparemment dose-dépendantes. Bien que ce ne soit pas un problème chez les patients ayant une fonction rénale normale, des taux sériques plus élevés en tétracycline peuvent provoquer, chez ceux ayant une altération significative de la fonction rénale, une azotémie, une hyperphosphatémie et une acidose.

De rares cas d'insuffisance rénale aiguë réversible ainsi que d'une insuffisance rénale, y compris une néphrite interstitielle, ont été rapportés.

### Troubles généraux

Dans quelques cas on constate de la fièvre.

Très rarement on a observé une coloration anormale des sécrétions.

Certaines complications relatives à ces syndromes ont mené au décès.

De même que pour toute autre réaction indésirable sévère, le traitement doit être arrêté immédiatement si un des symptômes suivants est reconnu:

- Syndrome d'hypersensibilité donnant une réaction cutanée (telle que rash ou dermatite exfoliative), éosinophilie, et une ou plusieurs des réactions suivantes: hépatite, pneumonie, néphrite, myocardite, péricardite. De la fièvre et une adénopathie peuvent être constatées.
- Un syndrome de type lupus-érythémateux avec anticorps antinucléaires positifs; arthralgie, arthrite, raideur ou gonflement des articulations; et une ou plusieurs des manifestations suivantes: fièvre, myalgie, hépatite, rash, vascularite.
- Syndrome de la maladie du sérum avec de la fièvre; urticaire ou rash, et arthralgie, arthrite, raideur ou gonflement des articulations. De l'éosinophilie peut également 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:

Belgique :  
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé  
[www.afmps.be](http://www.afmps.be)  
Division Vigilance :  
Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)  
E-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

Luxembourg:  
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé  
Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## 4.9 Surdosage

En cas de surdosage, les symptômes consistent surtout en troubles gastro-intestinaux et en troubles du système nerveux central (voir rubrique “Effets indésirables”). Il n’existe pas d’antidote spécifique. Le traitement consiste en un lavage d’estomac et en l’administration orale d’antiacides. La minocycline n’est pas éliminée en quantités significatives par l’hémodialyse ou la dialyse péritonéale.

Un surdosage peut également provoquer une hépato toxicité.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens, code ATC : J01AA08

La minocycline est un dérivé semi-synthétique de tétracycline doté d’une activité bactériostatique basée sur une inhibition de la synthèse protéique bactérienne.

La minocycline, comme les autres tétracyclines, présente un spectre d’activité vis-à-vis de nombreux germes gram-positifs et gram-négatifs. Quelques données expérimentales démontrent que Klinotab est probablement actif sur certaines souches de coques gram-positives.

### Microbiologie

En fonction des valeurs de leurs CMI (de 90% des souches isolées) les germes peuvent être classés en divers groupes:

*Germes sensibles* (CIM < 1 µg/ml) :

*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae* sensible à la pénicilline, *Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline, *Staphylococcus epidermidis* sensible à la méthicilline, la plupart des bactéroïdes oropharyngaux, *Neisseria meningitidis* (pas accessible dans les localisations méningées), *Propionibacterium acnes*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Brucella*, *Rickettsia*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*.

Le pourcentage de souches résistantes d’espèces généralement sensibles peut être sujet à de fortes variations locales. Il est conseillé de déterminer régulièrement le degré de sensibilité au moyen de tests bactériologiques.

*Germes moyennement sensibles* (CIM de 2 à 4 µg/ml) :

Escherichia coli, Salmonella, Shigella, Bacillus anthracis, d'autres Bactéroïdes sauf B. bivius, Listeria monocytogenes, Klebsiella pneumoniae.

*Germes résistants* (CIM > 4 µg/ml) :

Pseudomonas, Proteus, Serratia, Providencia, Enterococcus faecalis.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### *Absorption*

Une heure après une prise orale unique de 200 mg de minocycline on peut obtenir des taux sériques moyens de 2,25 µg/ml et des taux maximums moyens de 3,64 µg/ml. L'absorption de minocycline est pratiquement complète et est à peine influencée par l'ingestion d'aliments ou de lait.

Concentrations sériques moyennes de minocycline chez 12 volontaires sains après administration d'une dose unique de 100 mg de minocycline.

<u>Temps (heures)</u>	<u>Moyenne ± DS (µg/ml)</u>
0,0	0,00 ± 0,00
0,5	0,40 ± 0,07
1,0	1,05 ± 0,12
1,5	1,39 ± 0,08
2,0	1,49 ± 0,07
2,5	1,42 ± 0,08
3,0	1,34 ± 0,07
4,0	1,20 ± 0,06
8,0	0,87 ± 0,03
12,0	0,73 ± 0,04
24,0	0,45 ± 0,03

### *Distribution*

La minocycline est largement distribuée dans les tissus, ce qui permet d'obtenir au niveau du cerveau et du liquide céphalo-rachidien des taux plus élevés qu'avec les autres dérivés de tétracycline. Dans le liquide céphalo-rachidien, le taux de minocycline atteint, après administration orale, environ 10 à 20% des taux sériques. D'autre part, après injection I.V., les taux dans le liquide céphalo-rachidien peuvent atteindre 25 % des taux sériques. En cas de méninges inflammées, ces taux peuvent atteindre jusqu'à 50 % des taux sériques.

Comme c'est également le cas au niveau sérique, les taux tissulaires obtenus avec la minocycline semblent 2 à 4 fois plus élevés qu'avec les autres tétracyclines.

La minocycline est liée aux protéines plasmatiques à raison d'environ 75%. La minocycline traverse le placenta.

La minocycline atteint dans la salive et les larmes des taux élevés permettant d'éradiquer des méningocoques du rhino-pharynx chez les porteurs de ces germes.

### *Biotransformation*

Dans l'organisme la minocycline est partiellement métabolisée en composants inactifs, vraisemblablement au niveau du foie.

### *Elimination*

La minocycline a une demi-vie de 11 à 17 heures. L'élimination du chlorhydrate de minocycline est la même après administration intraveineuse ou orale. Après 24 heures on retrouve dans l'urine 5 à 6% de la dose administrée. Au total, 25 à 30% de la dose administrée se retrouvent sous forme active dans les fèces et l'urine.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Sans objet

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Amidon de maïs  
Acide alginique  
Sorbitol.  
Stéarate de magnésium  
Povidon.  
Amidon prégélatinisé  
Acide stéarique.  
Jaune orangé (E 110)  
Jaune de quinoléine (E 104)  
Dioxyde de titane (E 171)  
Laurylsulfate de sodium  
Hypromellose  
Paraffine liquide.

### **6.2 Incompatibilités**

Sans Objet

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas utiliser Klinotab après la date de péremption figurant sur l'emballage après la mention « EXP ». Les deux premiers chiffres indiquent le mois, les derniers chiffres indiquent l'année de péremption.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes PVC/PVCD scellées avec une feuille d'aluminium  
Boîtes de 10, 20, 30 et 60 comprimés pelliculés.  
Boîte de 100 comprimés pelliculés en conditionnement unitaire.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Teofarma Srl  
Via F.lli Cervi, 8  
27010 Valle Salimbene (PV)  
Italie

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Belgique:  
PVC/PVDC/Aluminium: BE160325  
PVC/Aluminium: BE383047

Luxembourg:  
2003057275

- 0248331 (1\*30)
- 0248344 (1\*60)

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

Date de première autorisation : 3 février 1993  
Date de dernier renouvellement : 12 mai 2003

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte : 02/2024