

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

#### **MINO-50 50 mg comprimés pelliculés**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de minocycline équivalent à 50 mg minocycline base.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 2,50 mg de sorbitol et 1,80 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Mino-50 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 Mino-50 pendant la période initiale est de 50 mg toutes les 12 heures. 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 1 comprimé ou 50 mg par jour. Le traitement d'entretien doit être continué pendant au moins 4 à 6 semaines.

##### Mode d'administration

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

##### *Population pédiatrique*

MINO-50 est contre-indiqué chez les enfants.

#### 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 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

Mino-50, 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. Des anomalies congénitales incluant un raccourcissement des membres ont été rapportées.

On peut s'attendre, tout comme avec les autres tétracyclines, à ce que l'administration de Mino-50 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 médications ne soient contre-indiquées 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 ou donner lieu au développement de résistance des micro-organismes sensibles.

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.

Une hépatotoxicité a été rapportée suite à l'utilisation du chlorhydrate de minocycline. Dès lors, la minocycline doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une disfonction hépatique ou lors d'association avec d'autres substances hépatotoxiques.

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 recommandable.

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 hématopoïétique, rénale et hépatique) 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*

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Il contient également 2,5 mg de sorbitol par comprimé équivalent à 0,035 mg/kg.

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

Comme les tétracyclines peuvent entraîner un allongement du temps de prothombine, 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 Mino-50, 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 Mino-50 peut diminuer. L'action contraceptive des oestro-progestatifs peut être diminuée lors de la prise concomitante de tétracyclines.

Une administration d'isotrétinoïne 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*

Le chlorhydrate de tétracycline est susceptible d'être à l'origine de malformations graves pour l'enfant lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

MINO-50 est contre-indiqué pendant la grossesse.

Mino-50, comme les autres tétracyclines, passe la barrière placentaire et peut être nocif pour le fœtus quand il est administré à la femme enceinte. Si Mino-50 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 du fœtus. 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. En vu 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 Mino-50 doit être arrêté.

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

MINO-50 a une influence mineure ou modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Mino-50 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, thrombocytopenie, neutropénie, leucopénie, pancytopenie, agranulocytose et éosinophilie ont été signalées.

##### Affections du système immunitaire

Urticaire, angio-oedème, polyarthralgie, anaphylaxie, réactions anaphylactoïdes (y compris le choc anaphylactique), dans certains cas avec un 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 décrits plus rarement. L'association d'hépatite, symptômes pulmonaires et arthralgie ainsi que des myalgies ont été également rapportées.

##### 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.

##### 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, 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.

#### 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 fort rares cas une vascularite ou une nécrolyse épidermique toxique ont été rapportées.

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 chez certains patients traités avec les 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 âgées 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.

### Autres réactions

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. 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.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Tétracyclines, code ATC : J01AA08

Chaque comprimé à 50 mg de minocycline est un dérivé semi-synthétique de tétracycline doté d'une activité bactériostatique basée sur une inhibition de la synthèse protéique bactérienne.

Mino-50 c'est un antibiotique oral très actif dans le traitement à long terme de l'acné. Il agit directement sur le *Propionibacterium acnes* dans les follicules pilo-sébacés et inhibe les lipases produites par le *P. acnes*, réduisant ainsi la formation d'acides gras libres responsables entre autres de l'inflammation du follicule pilo-sébacé et des tissus adjacents.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

L'absorption de Mino-50 est pratiquement complète et est à peine influencée par la prise pendant les repas. Les pics sériques se situent environ 2 heures après l'administration. Après administration de 50 mg de minocycline toutes les 12 heures à 15 volontaires masculins pendant 8 jours, les concentrations sériques moyennes après 2 heures étaient respectivement 0,90 µg/ml, 2,08 µg/ml and 1,52 µg/ml après la 1<sup>ère</sup>, 11<sup>me</sup> et 15<sup>me</sup> dose. La demi-vie sérique après administration de la dernière dose fut de ± 15 heures.

Concentrations sériques moyennes de minocycline chez 15 volontaires sains après administration de 50 mg de minocycline deux fois par jour

<u>Temps (heures)</u>	<u>Moyenne ± DS (µg/ml)</u>
0,0	0,82 ± 0,05
0,5	0,98 ± 0,06
1,0	1,34 ± 0,07
1,5	1,55 ± 0,07
2,0	1,52 ± 0,11
2,5	1,37 ± 0,09
3,0	1,30 ± 0,07
4,0	1,31 ± 0,68
6,0	1,11 ± 0,06
8,0	1,12 ± 0,05
12,0	0,87 ± 0,05

### Distribution

Grâce à sa liposolubilité exceptionnelle la minocycline est largement diffusée dans les tissus corporels. La minocycline est liée aux protéines plasmatiques à raison de 70 à 75%. La minocycline traverse le placenta.

### Biotransformation

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

### Elimination

La minocycline a une demi-vie nettement supérieure (± 15 heures) à celle de la plupart des autres tétracyclines. 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 dans les fèces.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Données non fournies.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

## **6.1 Liste des excipients**

### Comprimé :

Amidon de maïs  
Amidon prégélatinisé  
Acide alginique  
Sorbitol  
Stéarate de magnésium  
Acide stéarique  
Povidone

### Enrobage : OY-L-27201 :

Hypromellose 2910  
Oxyde de fer (E 172)  
Dioxyde de titane (E 171)  
Polyéthylène glycol 4000  
Lactose

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

5 ans

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.  
Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

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

Boîtes de 20, 42 et 84 comprimés sous plaquette.  
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 S.r.l.  
Via F.lli Cervi, 8  
I - 27010 Valle Salimbene (PV)

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

Belgique :  
BE135493

Luxembourg :

2002116889

- 0072626 (1\*20)
- 0191899 (1\*42)

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

Date de première autorisation : 01 octobre 1986

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

Date de l'approbation : 02/2024