

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrARESTIN^{MD} MICROSPHERES

Microsphères à libération contrôlée de chlorhydrate de minocycline
1 mg de minocycline/cartouche
(Sous forme de minocycline base par cartouche de microsphères à libération contrôlée)

Agent antimicrobien pour usage périodontique

Fabriqué par :
OraPharma, Inc.
Bridgewater, New Jersey, USA

Date d'approbation initiale:
15 mars 2006

Distribué par:
HANSAméd Limited
2830 Argentia Road, Units 7-9
Mississauga, Ontario
L5N 8G4

Date de révision :
15 août 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 281785

ARESTIN^{MD} MICROSPHERES est une marque déposée de Bausch Health Companies Inc. ou ses sociétés affiliées.

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

| | |
|--|-----------|
| TABLEAU DES MATIÈRES..... | 2 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS | 4 |
| 1.1 Enfants..... | 4 |
| 1.2 Personnes âgées | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 4 |
| 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »..... | 5 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 5 |
| 4.2 Dose recommandée et modification posologique | 5 |
| 4.4 Administration | 5 |
| 5 SURDOSAGE..... | 6 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE | 6 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 7 |
| 7.1 Populations particulières | 9 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 9 |
| 7.1.2 Allaitement | 10 |
| 7.1.3 Enfants..... | 10 |
| 7.1.4 Personnes âgées | 10 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES..... | 10 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables | 10 |
| 8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques..... | 10 |
| 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives | 12 |
| 8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché | 12 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 12 |
| 9.4 Interactions médicament-médicament..... | 12 |
| 9.5 Interactions médicament-aliment..... | 13 |
| 9.6 Interactions médicament-plante médicinale | 13 |
| 9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire..... | 13 |
| 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 13 |
| 10.1 Mode d'action..... | 13 |

| | | |
|---|--|-----------|
| 10.3 | Pharmacocinétique | 15 |
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT | 17 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION..... | 17 |
| PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES | | 18 |
| 13 | INFORMATION PHARMACEUTIQUES | 18 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES | 21 |
| 14.1 | Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude | 21 |
| 15 | MICROBIOLOGIE | 28 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 29 |
| RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT | | 33 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ARESTIN MICROSPHERES (chlorhydrate de minocycline) est indiqué:

- comme traitement adjuvant au détartrage et au surfaçage radiculaire (DSR) pour réduire la profondeur de la poche parodontale chez les adultes présentant une parodontite chronique.

ARESTIN MICROSPHERES est administré en association avec le DSR pour aider à réduire davantage la profondeur des poches parodontales chez les adultes présentant une affection parodontale modérée ou sévère.

ARESTIN MICROSPHERES peut être utilisé dans le cadre d'un programme d'entretien parodontal qui comprend une bonne hygiène buccodentaire et le DSR.

ARESTIN MICROSPHERES doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qualifié qui a de l'expérience dans le traitement de la parodontite chez l'adulte.

Pour réduire le développement de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité d'ARESTIN MICROSPHERES et d'autres médicaments antibactériens, ARESTIN MICROSPHERES ne doit être utilisé que pour traiter les infections qui ont été démontrées comme causées par des bactéries susceptibles ou qui sont fortement soupçonnées de l'être.

1.1 Enfants

Enfants (<18 ans): L'innocuité et l'efficacité chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, ARESTIN MICROSPHERES n'est pas indiqué chez cette population de patients (voir [7.1.3 Enfants](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : L'âge moyen des sujets traités lors des essais de base était de 49,1 ans (intervalle de 29 à 76 ans). L'efficacité d'ARESTIN MICROSPHERES n'a pas été associée à l'âge du patient (voir [7.1.4 Personne âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

ARESTIN MICROSPHERES est contre-indiqué:

- chez les patients présentant une hypersensibilité à la minocycline, aux tétracyclines ou à l'un des ingrédients de la préparation ou à l'un des composés du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, consultez la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la monographie de produit.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Les dents exposées à la minocycline durant leur formation risquent de se décolorer de façon permanente.
- ARESTIN MICROSPHERES ne doit pas être administré durant la formation des dents, durant la grossesse, ni aux femmes qui allaitent.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose recommandée est d'une cartouche ARESTIN MICROSPHERES (chlorhydrate de minocycline), à base de 1 mg de minocycline et de 3 mg d'un support polymère, administrée de façon sous-gingivale dans une poche parodontale supérieure ou égale à 5 mm, dès que possible après le détartrage et le surfaçage radiculaire. La dose totale par patient varie selon le nombre de poches à traiter.

Le nombre maximal de poches ayant été traitées au cours d'une même visite, lors des essais cliniques, était de 122 (122 cartouches d'ARESTIN MICROSPHERES, l'équivalent de 122 mg de minocycline). La dose moyenne administrée, par visite, était de 31 mg. Lors des deux essais de base, la profondeur du sillon a été maintenue jusqu'à une période de 9 mois durant laquelle ARESTIN MICROSPHERES seul a été réadministré à deux reprises. Les essais n'ont toutefois pas fourni de preuves appuyant le fait que la ré-administration d'ARESTIN MICROSPHERES seul avait eu un bienfait clinique supplémentaire.

4.4 Administration

ARESTIN MICROSPHERES est présenté sous forme de poudre sèche dans une cartouche à dose unitaire qui s'insère dans un manche pour l'administration du produit. Le professionnel des soins dentaires retire le dispositif jetable de son enveloppe, retire une cartouche et l'insère dans le manche, tel que décrit à la Figure 1 ci-dessous.

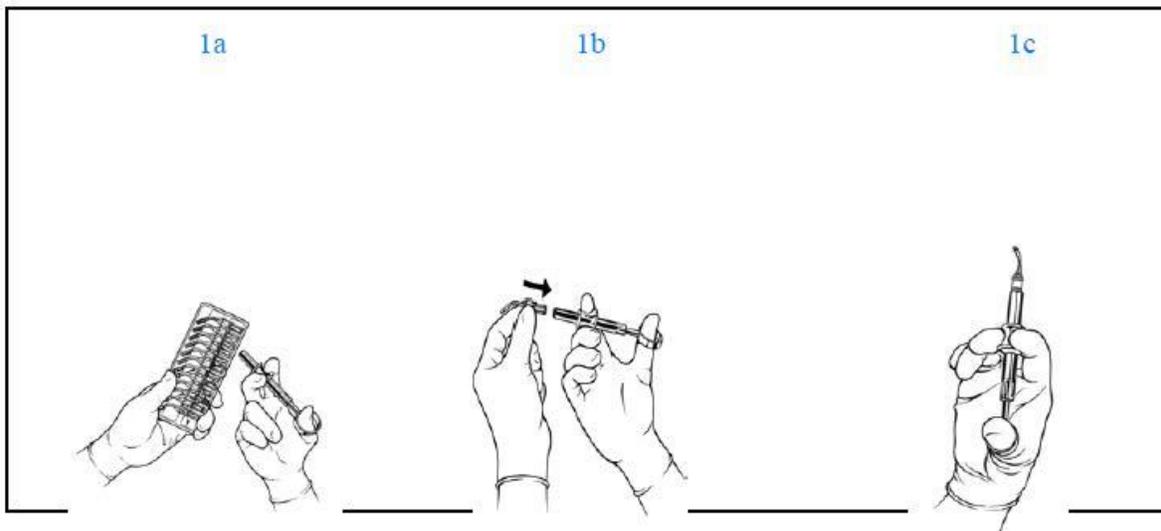


Figure 1: Dégagement de la cartouche de son étui et insertion dans le manche

L'administration d'ARESTIN MICROSPHERES ne requiert pas d'anesthésie locale. Le professionnel des soins dentaires administre le produit par voie sous-gingivale en insérant l'embout de la cartouche (à dose unitaire) à la base de la poche parodontale puis en appuyant sur le repose-pouce pour libérer la poudre, tout en dégageant graduellement l'embout de la base de la poche. Le manche doit être stérilisé entre chaque patient. La poudre ARESTIN MICROSPHERES ne doit pas être enlevée puisqu'elle est résorbée dans l'organisme. Pas besoin non plus d'appliquer un adhésif ou un pansement.

Il faut avertir les patients qu'ils doivent éviter de laisser la nourriture toucher le site d'application d'ARESTIN MICROSPHERES et retarder le brossage et le nettoyage de leurs dents après le traitement ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

5 SURDOSAGE

Aucun surdosage n'a été signalé avec l'administration d'ARESTIN MICROSPHERES et ce risque est limité en raison, principalement, du mode et de la voie d'administration du produit.

Les symptômes du surdosage signalés avec l'administration orale de chlorhydrate de minocycline incluaient: étourdissements, nausées, vomissements, douleur abdominale, hémorragie intestinale, hypotension, léthargie, coma, acidose et azotémie sans élévation concomitante des taux de créatinine.

Traitement

Bien diluer dans de l'eau ou du lait pour minimiser la possibilité d'ulcère œsophagien. Les antiacides peuvent soulager la nausée et la douleur abdominale (p. ex. carbonate ou lactate de calcium, lait de magnésie, hydroxyde d'aluminium). Pour réduire l'absorption du produit, on peut adopter certaines mesures, comme provoquer le vomissement ou administrer un cathartique, mesures qui peuvent s'avérer bénéfiques dans certains cas.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 - Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|-------------------------------|
| Sous-gingivale | Microsphères à libération contrôlée, 1 mg de minocycline base | Poly(glycolide-co-dl-lactide) |

Description

ARESTIN MICROSPHERES (chlorhydrate de minocycline) est un produit à libération contrôlée pour administration sous-gingivale. À base de chlorhydrate de minocycline, l'antibiotique incorporé dans un polymère résorbé dans l'organisme, poly(glycolide-co-dl-lactide) ou PGLA, il sert à l'administration sous-gingivale par un professionnel des soins dentaires dans les poches parodontales. Chaque cartouche à dose unitaire libère des microsphères sous forme de poudre et contient du chlorhydrate de minocycline équivalent à 1 mg de minocycline libre base dans 3 mg de polymère.

ARESTIN MICROSPHERES (chlorhydrate de minocycline) se présente sous forme de cartouches à dose unitaire équivalent à 1 mg de minocycline base. Chaque plateau avec agent déshydratant emballé dans un sac en pellicule d'aluminium, refermable et scellé à la chaleur, contient 12 cartouches. Chaque cartouche contient 4 mg d'une poudre de chlorhydrate de minocycline et de poly(glycolide-co-DL-lactide), PGLA. Il y a un sac (12 cartouches) ou deux sacs (24 cartouches) par boîte. Chaque cartouche à dose unitaire porte l'identificateur du produit « OP-1 ».

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

ARESTIN MICROSPHERES n'a pas été cliniquement testé chez les patients immunodéprimés (tels que ceux immunodéprimés par le diabète, la chimiothérapie, la radiothérapie ou l'infection par le VIH).

ARESTIN MICROSPHERES doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents ou une prédisposition à la candidose buccale. L'innocuité et l'efficacité d'ARESTIN MICROSPHERES n'ont pas été établies pour le traitement de la parodontite chez les patients présentant une candidose buccale co-existante.

Cancérogenèse et mutagenèse

Lors des études de tumorigénicité à long terme chez des rats, l'administration prandiale de minocycline a entraîné la formation d'une tumeur thyroïdienne. On a également observé que la minocycline entraînait une hyperplasie thyroïdienne chez les rats et les chiens. Une activité oncogène a aussi été signalée chez les rats lors d'études sur un antibiotique apparenté, l'oxytétracycline (à savoir des tumeurs surrenaliennes et pituitaires).

La minocycline n'a pas fait preuve d'un potentiel de toxicité génétique lors d'une série d'épreuves biologiques *in vitro* et *in vivo* chez les animaux.

La signification de ces études sur l'administration d'ARESTIN MICROSPHERES chez les humains est inconnue.

Immunitaire

Réactions d'hypersensibilité et syndrome d'hypersensibilité

Les événements indésirables suivants ont été signalés lors de la prise par voie orale de minocycline. On a signalé des réactions d'hypersensibilité et des cas de syndrome d'hypersensibilité, y compris mais sans s'y limiter : anaphylaxie, réaction anaphylactoïde, œdème de Quincke, polyarthralgie, urticaire, éruptions cutanées, éosinophilie; et l'un ou plusieurs des phénomènes suivants peuvent se produire : hépatite, pneumonite, néphrite, myocardite ou péricardite. Le gonflement du visage, le prurit, de la fièvre et l'adénopathie ont été signalés lors de l'emploi d'ARESTIN MICROSPHERES. Certaines de ces réactions étaient sévères.

Des cas d'anaphylaxie et de réactions cutanées sévères, tels que le syndrome de Stevens-Johnson et l'érythème polymorphe, ont été signalés avec l'emploi de la minocycline orale après sa commercialisation. Le syndrome DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse), y compris des cas mortels, a été signalé avec l'utilisation de minocycline. Si ce syndrome est observé, il faut cesser immédiatement d'utiliser le médicament.

Un potentiel de manifestations localisées de réactions d'hypersensibilité existe également. Les patients doivent être avertis d'informer leur fournisseur de soins de santé si des démangeaisons, un gonflement, des papules, des rougeurs ou d'autres signes et symptômes d'hypersensibilité potentielle se manifestent.

Syndromes auto-immuns

Les tétracyclines, y compris la minocycline par voie orale, ont été associées au développement de syndromes auto-immuns, y compris un syndrome de type Lupus s'accompagnant d'arthralgie, de myalgie, d'éruption cutanée et d'œdème. Des cas isolés de réaction similaire à une maladie sérique ont été signalés peu après l'emploi de minocycline orale, et se sont manifestés par de la fièvre, une éruption cutanée, une arthralgie, une adénopathie et un malaise général.

Une aggravation du lupus érythémateux systémique s'est également produite.

Si l'un quelconque de ces effets se présente après le traitement par ARESTIN MICROSPHERES, ce traitement devra être interrompu. Si des syndromes auto-immuns se développent, des tests de fonction hépatique, d'ANA, un hémogramme complet et d'autres tests appropriés devront être effectués chez les patients afin d'évaluer leur état.

Oreille/nez/gorge

L'application d'ARESTIN MICROSPHERES dans une poche parodontale atteinte d'un abcès sévère n'a pas fait l'objet d'études et n'est donc pas recommandée.

ARESTIN MICROSPHERES n'a pas fait l'objet d'études cliniques relatives à son emploi pour la régénération de l'os alvéolaire, que ce soit en préparation pour ou en concomitance avec l'ostéo-installation d'implants dentaires ou le traitement d'implants défailants.

Peau

Une photosensibilité manifestée par un coup de soleil exagéré a été observée chez certaines personnes ayant pris des tétracyclines. Il faut informer les patients qui risquent de s'exposer à la lumière directe du soleil ou aux rayons ultraviolets qu'une telle réaction est possible avec les tétracyclines et que le traitement doit être arrêté dès les premiers signes d'un érythème cutané. L'exposition ultérieure au soleil doit être évitée si une quelconque forme d'éruption cutanée se produit.

Comme c'est le cas avec l'administration générale de minocycline, une hypersensibilité est possible avec ARESTIN MICROSPHERES ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire, Réactions d'hypersensibilité et syndrome d'hypersensibilité](#)).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Comme les autres tétracyclines, la minocycline peut diminuer l'efficacité des contraceptifs oraux. Les femmes en âge de procréer devraient avoir recours à une méthode contraceptive efficace si elles doivent prendre la minocycline, et ce, pendant 3 semaines après le traitement.

Les études de fécondité et de reproduction générale ont démontré que la minocycline compromet la fertilité chez les rats males.

Sensibilité/résistance

Développement de bactéries résistantes aux médicaments

Le fait de prescrire ARESTIN MICROSPHERES en l'absence d'une infection bactérienne démontrée ou fortement soupçonnée est peu susceptible d'offrir des bienfaits au patient et engendre un risque de développement de bactéries résistantes aux médicaments.

Potentiel de croissance microbienne

Bien qu'aucune croissance de micro-organismes opportunistes, comme la levure, n'ait été signalée durant les études cliniques avec dosage unitaire, l'emploi d'ARESTIN MICROSPHERES, comme de tout autre agent antimicrobien, peut entraîner la croissance de micro-organismes non susceptibles, tels que les champignons. En cas de surinfection provoquée par des organismes résistants, il faut prendre les mesures qui s'imposent.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

ARESTIN MICROSPHERES (chlorhydrate de minocycline) n'a pas fait l'objet d'études cliniques chez les femmes enceintes et n'est donc pas recommandé pour ce groupe de sujets.

L'usage de médicaments de la classe des tétracyclines durant le développement des dents (durant la dernière moitié de la grossesse, chez les enfants en bas âge, et chez les enfants jusqu'à l'âge de 8 ans) peut entraîner une décoloration permanente des dents (jaune à gris-

brun). Cet effet indésirable est plus fréquent avec l'emploi prolongé de ces médicaments, mais a également été observé après plusieurs traitements de courte durée. Une hypoplasie de l'émail dentaire a également été signalée.

Les résultats obtenus lors des études sur les animaux indiquent que les tétracyclines traversent la barrière placentaire, se retrouvent dans le tissu fœtal et peuvent avoir des effets toxiques sur le fœtus en développement (souvent sous la forme d'un retard du développement squelettique). On a également fait état d'une embryotoxicité chez les animaux traités aux premiers stades de la gestation. Les tétracyclines se lient au calcium présent dans les tissus de la formation osseuse. Les patientes qui deviennent enceintes pendant un traitement par ce médicament doivent être informées des risques potentiels sur le fœtus.

7.1.2 Allaitement

Comme les autres tétracyclines, la minocycline est excrétée dans le lait maternel. Compte tenu des effets indésirables graves que les tétracyclines risquent d'avoir sur les nourrissons, ARESTIN MICROSPHERES ne devrait pas être administré pendant l'allaitement.

7.1.3 Enfants

Enfants (<18 ans)

Comme les autres tétracyclines, la minocycline peut tacher les dents en développement et affecter la croissance des os chez les enfants. L'administration d'ARESTIN MICROSPHERES aux enfants n'ayant pas fait l'objet d'études, le produit n'est pas recommandé chez ce groupe de sujets (voir [1.1 Enfants](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans)

L'administration d'ARESTIN MICROSPHERES aux personnes âgées ne requiert pas de mesures de surveillance spécifiques et n'est pas associée à des dangers (voir [1.2 Personnes âgées](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables non dentaires liés au traitement le plus fréquemment signalés lors des essais cliniques de base sur ARESTIN MICROSPHERES (chlorhydrate de minocycline), sans distinction de la causalité, étaient les céphalées, l'infection, le syndrome grippal et la douleur.

Les effets indésirables de première urgence le plus souvent associés au traitement dentaire lors des essais cliniques de base, sans distinction de la causalité, étaient les suivants : rage de dents (douleur associée à la dent ou inconfort à la suite des procédures dentaires), parodontite ou gingivite, troubles de la dent (fracture, problèmes avec le plombage et sensibilité au chaud ou au froid), carie dentaire (désagrégation de la surface de la racine, caries récurrentes), stomatite et infection dentaire.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Trois études cliniques importantes ont été menées en vue d'évaluer l'innocuité et l'efficacité

d'ARESTIN MICROSPHERES auprès de 922 sujets. Au départ, tous les sujets ont subi un DSR avant d'être répartis en trois groupes distincts: ARESTIN MICROSPHERES, placebo et aucun médicament. ARESTIN MICROSPHERES et le placebo ont été réadministrés 2 fois durant la période de surveillance de 9 mois. Le Tableau 2 présente les effets indésirables observés, sans distinction de la causalité.

Tableau 2 - Incidence d'effets indésirables signalés par ≥ 1 % des sujets ayant reçu ARESTIN MICROSPHERES.

Études 103A, 103B, 104 combinés

| Effet indésirable | ARESTIN MICROSPHERES + DSR N = 423 (%) | Placebo + DSR N = 249 (%) | DSR seulement N = 250 (%) |
|----------------------------|---|--|--|
| Organisme en entier | | | |
| Céphalées | 10,4 | 13,7 | 9,2 |
| Infection | 8,0 | 10 | 8,4 |
| Syndrome grippal | 5,2 | 6,8 | 3,6 |
| Douleur | 5,0 | 2,4 | 4 |
| Blessure accidentelle | 2,6 | 3,6 | 3,6 |
| Affection des muqueuses | 3,5 | 1,6 | 2,4 |
| Dorsalgie | 2,8 | 2,8 | 0,8 |
| Réaction allergique | 1,2 | 0,8 | 2,0 |
| Douleur abdominale | 1,2 | 0,8 | 0 |
| Appareil digestif | | | |
| Parodontite | 17 | 28,5 | 26,8 |
| Affection des dents | 13,0 | 16,5 | 13,2 |
| Carie dentaire | 12,1 | 13,3 | 10,4 |
| Rage de dent | 10,9 | 11,6 | 11,6 |
| Gingivite | 10,6 | 10 | 8,4 |
| Stomatite | 6,6 | 8 | 9,2 |
| Infection dentaire | 4,3 | 4,4 | 4 |
| Ulcération buccale | 5,9 | 3,6 | 1,6 |
| Dyspepsie | 4,0 | 0 | 2,4 |
| Leucoplasie buccale | 2,4 | 1,2 | 2 |
| Abcès parodontal | 1,7 | 2 | 1,6 |
| Décoloration de la langue | 1,7 | 0,4 | 0,8 |
| Diarrhée | 1,4 | 1,2 | 0 |
| Appareil locomoteur | | | |
| Myalgie | 1,9 | 1,2 | 0,8 |
| Arthralgie | 1,2 | 1,2 | 0,8 |

| | | | |
|------------------------------|-----|-----|-----|
| Systeme nerveux | | | |
| Hypertension | 2,8 | 2,0 | 0,8 |
| Appareil respiratoire | | | |
| Pharyngite | 5,2 | 1,6 | 3,6 |
| Rhinite | 2,4 | 2,8 | 1,2 |
| Bronchite | 1,4 | 2,4 | 1,2 |
| Sinusite | 1,7 | 2,8 | 0,4 |
| Peau et ses annexes | | | |
| Éruption | 1,2 | 0 | 1,2 |

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Aucune évaluation clinique en laboratoire sur l'innocuité du produit n'a été effectuée dans les trois études de phase 3.

8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées suite à l'emploi approuvé d'ARESTIN MICROSPHERES. Ces réactions ayant été volontairement signalées par une population de taille inconnue, leur fréquence ne peut être estimée de manière exacte.

- **Réactions d'hypersensibilité:** anaphylaxie, œdème angio-neurotique, dermatose neutrophile fébrile aiguë (syndrome de Sweet), urticaire, éruption cutanée, gonflement du visage et prurit.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Étant donné que l'administration sous-linguale entraîne des concentrations sanguines systémiques 2 à 3 fois inférieures à celles obtenues après administration orale, le risque d'interactions médicamenteuses est faible.

Il ne faut toutefois pas négliger la possibilité qu'une telle interaction puisse survenir.

Étant donné que les tétracyclines peuvent réduire l'activité plasmatique de la prothrombine, elles pourraient potentialiser les effets des anticoagulants oraux. Les faibles concentrations plasmatiques associées à ARESTIN MICROSPHERES (chlorhydrate de minocycline) n'ont pas été évaluées pour ces effets.

Comme avec les autres tétracyclines, il existe un antagonisme démontrable *in vitro* entre la minocycline et d'autres antibiotiques de type bêta-lactamines (pénicilline, amoxicilline, céfator) ou aminoglycosides (gentamycine, tobramycine). La signification clinique de ces observations pour l'emploi périodontique d'ARESTIN MICROSPHERES est inconnue.

On a signalé que l'emploi concomitant de l'anesthésique méthoxyflurane et de tétracyclines altérerait sérieusement la fonction rénale, entraînant, dans certains cas, la mort.

Comme les autres tétracyclines, la minocycline peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux.

9.5 Interactions médicament-aliment

L'interaction d'ARESTIN MICROSPHERES avec les aliments n'a pas été évaluée. Comme les autres tétracyclines, la minocycline administrée par voie orale ou autre peut agir comme chélateur de cations.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec les produits de phytothérapie n'a été établie avec ARESTIN MICROSPHERES.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les essais de laboratoire n'ont pas été établies avec ARESTIN MICROSPHERES.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le chlorhydrate de minocycline est un dérivé semi-synthétique de la tétracycline. Il est bactériostatique et exerce son effet antimicrobien en inhibant la synthèse des protéines bactériennes. Il a également d'autres propriétés anti-inflammatoires et autres.

La parodontite est une infection bactérienne à composantes immuno-inflammatoires qui détruit les tissus de support autour des dents. Une variété de bactéries pathogènes entre en cause, dont, entre autres, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* (anciennement connue sous le nom de *Bacteroides forsythus*), *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens* et *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, parmi d'autres. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des tétracyclines mesurées lors d'épreuves de sensibilité *in vitro* sont ≤ 4 mcg/mL pour les espèces de *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas* et *Fusobacterium*. Ces valeurs de CMI augmentent considérablement dans le cas du biofilm bactérien.

In vitro, les bactéries anaérobies, dont *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, et *Fusobacterium*, sont sensibles aux tétracyclines à des concentrations de ≤ 4 mcg/mL.

Effets antimicrobiens

À l'instar des autres tétracyclines, la minocycline inhibe la synthèse des protéines chez les bactéries en se fixant sur la sous-unité ribosomique 30S. La liaison aux ribosomes est réversible, ce qui explique les effets bactériostatiques de ces composés. Cette liaison a pour effet de bloquer l'association entre l'ARN de transfert et le site accepteur du complexe formé par l'ARN messager et le ribosome, empêchant ainsi l'ajout de nouveaux acides aminés à la chaîne peptidique en formation. À l'instar des tétracyclines, la minocycline traverse la membrane externe des bactéries à Gram négatif par diffusion passive en empruntant les canaux porines OmpF et OmpC, probablement sous la forme de molécule chargée positivement associée au magnésium. Une fois qu'il a pénétré dans l'espace périplasmique, le complexe se dissocie et la minocycline traverse la membrane interne par diffusion (la minocycline est lipophile). Dans le cas des bactéries à Gram positif, la minocycline pénètre dans l'espace cytoplasmique selon un mécanisme similaire régi par des changements du pH.

Effets non antimicrobiens

La parodontite se caractérise par une destruction du tissu conjonctif et une perte osseuse par résorption. Le chlorhydrate de minocycline et les autres tétracyclines retardent la destruction pathologique du tissu conjonctif, y compris la résorption osseuse, lorsqu'ils sont administrés par voie orale ou appliqués directement sur les molaires chez le rat. À titre d'exemple, le chlorhydrate de minocycline (10 mg/kg/jour, administré par voie orale durant 21 jours) a amélioré l'augmentation de la collagénase, de la gélatinase, de l'élastase et de la β -glucuronidase dans les gencives et la peau de rats diabétiques ainsi que dans les gencives de rats ayant reçu une provocation par de l'endotoxine bactérienne, tandis que l'administration de chlorhydrate de minocycline à 0,2 % a significativement réduit les caries de la racine et la résorption osseuse lorsqu'il a été appliqué aux molaires de rats pendant neuf semaines. La minocycline, administrée par voie orale à une dose de 20 mg par jour durant 21 jours, a également augmenté la synthèse et la sécrétion de protéines dans les fibroblastes des ligaments parodontaux et a augmenté la synthèse de collagène dans les ostéoblastes chez des rats diabétiques après induction à la streptozotocine. Le chlorhydrate de minocycline et les autres tétracyclines inhibent la destruction du tissu conjonctif parce qu'ils inhibent l'activité des métalloprotéinases matricielles (MMP) collagénases.

Dans une étude, on a exploré les effets non antimicrobiens potentiels d'ARESTIN MICROSPHERES sur les marqueurs biologiques de la destruction tissulaire chez l'hôte. Pour ce faire, on a surveillé les concentrations locales de marqueurs du catabolisme chez 48 patients atteints de parodontite chronique traités par ARESTIN MICROSPHERES + DSR ou par un véhicule (PGLA) + DSR. Les résultats ont été comparés à ceux d'un groupe témoin constitué de huit sujets exempts de parodontite. Des échantillons de fluide crevulaire gingival (un exsudat ressemblant au sérum qui diffuse des tissus parodontaux et baigne la poche parodontale) ont été prélevés au moyen de languettes de papier absorbant (8 sites par patient) et analysés au moyen de techniques ELISA pour deux marqueurs biologiques de l'hôte. Ces marqueurs étaient les télopeptides carboxyterminaux de collagène de type I (ICTP) porteurs de liaisons croisées pyridinoline, qui sont un produit de dégradation du collagène spécifique de l'os, et l'interleukine 1-bêta (IL-1), qui est une cytokine exerçant un puissant effet de résorption osseuse. Les résultats ont indiqué que les concentrations d'ICTP et d'IL-1 dans le fluide crevulaire gingival sont reliées aux observations cliniques du départ. L'évaluation transversale a montré que les sites profonds contenaient des concentrations significativement plus élevées d'ICTP et d'IL-1 ($p < 0,001$) que les sites superficiels. En outre, les concentrations chez les sujets sains étaient significativement plus faibles ($p < 0,001$) au départ que chez les sujets atteints de parodontite. Des réductions significatives ($p < 0,05$) des concentrations d'ICTP et d'IL-1 ont été observées à un mois chez les sujets atteints de parodontite traités par ARESTIN MICROSPHERES + DSR comparativement aux patients traités par le véhicule. En outre, les concentrations d'IL-1 dans le fluide crevulaire étaient significativement plus faibles ($p < 0,02$) dans le groupe traité par ARESTIN MICROSPHERES + DSR que dans le groupe traité par le véhicule + DSR à un mois. Ces résultats montrent que l'administration locale de minocycline sous forme d'ARESTIN MICROSPHERES peut inhiber localement la dégradation du collagène et les réactions inflammatoires chez les patients atteints de parodontite chronique.

Pharmacologie animale

L'administration de chlorhydrate de minocycline par voie orale à diverses espèces d'animaux a donné lieu aux concentrations sanguines suivantes :

- 21 mg/L à l'état d'équilibre après l'administration de 30 mg/kg chez le singe;
- 6,5 mg/L à 3 heures après l'administration d'une seule dose de 25 mg/kg chez le rat.

Le chlorhydrate de minocycline a fait l'objet d'une importante distribution tissulaire dans tous les tissus examinés par marquage au ¹⁴C chez le chien.

10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques sont tirés d'une étude menée auprès de 18 sujets présentant une parodontite chronique modérée ou sévère et qui, après un DSR de l'ensemble de la bouche, ont reçu ARESTIN MICROSPHERES dans au moins 30 sites (dose unitaire de 1 mg de minocycline par site) sur au moins 8 dents présentant des poches avec une profondeur ≥ 5 mm. La dose moyenne de minocycline par patient était de 46 mg et l'intervalle variait de 25 à 112 mg. Le Tableau 2 présente les données tirées des échantillons sériques et salivaires et normalisées par unité de 1 mg de minocycline. La C_{max} moyenne par patient, sans égard à la dose, était de 0,216 mcg/ml pour les échantillons sériques et de 254 mcg/ml pour les échantillons salivaires.

Tableau 3 - Paramètres pharmacocinétiques de la minocycline après administration sous-gingivale d'ARESTIN MICROSPHERES*

| Paramètre pharmacocinétique | Liquide biologique analysé | |
|--------------------------------------|--|---|
| | Sérum – Moyenne des données (% CV) (N = 18) | Salive – Moyenne des données (% CV) (N = 13) |
| ASC _{0→T} dose** (mcg·h/mL) | 0,139 (40,0) | 17,5 (45,3) |
| ASC _∞ /dose (mcg·h/mL) | 0,169 (40,0) | 17,6 (44,7) |
| C _{max} /dose (mcg. mL) | 0,00488 (38,2) | 5,55 (47,9) |
| T _{max} (h) | 4,83 (37,7) | 0,748 (74,8) |
| k _{e1} (1/h) | 0,0322 (33,2) | 0,0181 (40,2) |
| Demi-vie (h) | 23,8 (34,5) | 44,7 (42,9) |
| CL/F(L/h) | 7,12 (51,8) | Non calculé |
| V _{AIRE} /F(L) | 223 (38,7) | Non calculé |

* Un traitement par ARESTIN MICROSPHERES pour chaque poche admissible (1 mg de minocycline/poche; nombre moyen de poches traitées par patient 46 (échelle de 25 à 112)).

**Les valeurs mentionnées ne sont pas les valeurs observées mais ont été ajustées (normalisées) en fonction d'une dose unitaire, pour tenir compte du nombre de poches qui diffère d'un patient à l'autre.

Les données sériques tirées de cette étude, ajustées (normalisées) en fonction d'une dose unitaire de 1 mg de minocycline pour tenir compte du nombre de poches qui diffère d'un patient à l'autre, ont été comparées aux données sériques obtenues avec une dose orale unique de 100 mg de minocycline. Ces résultats sont présentés au Tableau 4.

Tableau 4 - Estimations pharmacocinétiques moyennes des données sériques: ARESTIN MICROSPHERES vs minocycline à une dose orale de 100 mg

| Paramètre | Traitement avec la minocycline | |
|-----------------------------------|---|--|
| | ARESTIN MICROSPHERES administré à différentes doses selon le nombre de poches (dose unitaire normalisée à 1 mg) | Dose orale unique de 100 mg de minocycline |
| Référence | Étude 105 | <i>Saivin & Houin Clin Pharmacokinetics 1988, 15:355</i> |
| ASC _∞ /dose (mcg·h/mL) | 0,169 | 31,6 |
| C _{max} /dose (mcg/mL) | 0,00488 | 1,6 |
| T _{max} (h) | 4,83 | 1,9 |
| Demi-vie (h) | 23,8 | 18,4 |

Absorption

Dans l'étude présentée au Tableau 2, l'ASC_∞ et la C_{max} dans la salive d'une dose moyenne normalisée étaient environ 125 et 1 000 fois plus élevées, respectivement, que celles des paramètres sériques. Il est estimé que le taux et l'importance de l'absorption de la minocycline dans cette étude, basés sur la C_{max} et l'ASC_∞, étaient respectivement 3 et 2 fois plus bas que prévu après une dose orale (systémique) équivalente de minocycline.

Distribution

La grande lipophilie de la minocycline explique sa vaste distribution dans tous les tissus de l'organisme. La liaison de la minocycline aux protéines plasmatiques varie de 70 % à 80 %. Le volume de distribution varie de 80L à 115L.

Métabolisme

La minocycline est sujette à une biotransformation dans le foie. Trois métabolites inactifs sur le plan microbiologique ont été retrouvés dans l'urine et les matières fécales, le principal étant la 9-hydroxymincycline, et les deux autres ayant résulté de la déméthylation de la molécule mère en positions 4 ou 9.

Élimination

La minocycline inchangée éliminée dans l'urine représente 8 à 12 % de la dose orale totale et correspond à une clairance rénale de 0,54 L/h. La molécule mère éliminée dans les matières fécales représente 20 à 35 % de la dose, et le reste est éliminé sous forme de métabolites soit dans l'urine soit dans les matières fécales. La clairance totale de la minocycline varie entre 33,6 L/h et 5,7 L/h. La demi-vie d'élimination de la minocycline varie entre 13,5 et 18,4 heures

suite à une administration par voie orale, et entre 12,6 et 16 heures suite à une administration par voie i.v.

Polymère et concentration du liquide crévicaire gingival (LCG)

Les microsphères de polymère sont hydrophiles et coalescent dans la poche pour former une structure alvéolaire qui libère lentement la minocycline dans le LCG. Les microsphères de polymère adhèrent ensemble et aux tissus sous-gingivaux lorsqu'elles entrent en contact avec le liquide crévicaire. Le polymère se résorbe dans l'organisme en l'espace d'un mois en se convertissant en composants d'acide lactique et d'acide glycolique. Des concentrations élevées moyennes de minocycline ont été enregistrées dans le LCG au sein des poches parodontales suite à l'administration de doses unitaires d'ARESTIN MICROSPHERES à 10 patients (n = 21-24 poches parodontales; 1 mg de minocycline par poche) et sont passées de 562 mcg/mL après 3 jours à 7 mcg/mL après 2 semaines et à 0,5 mcg/mL après 28 jours.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15 à 30 °C. Craint la chaleur extrême.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ce produit ne fait l'objet d'aucune instruction particulière en matière de manipulation.

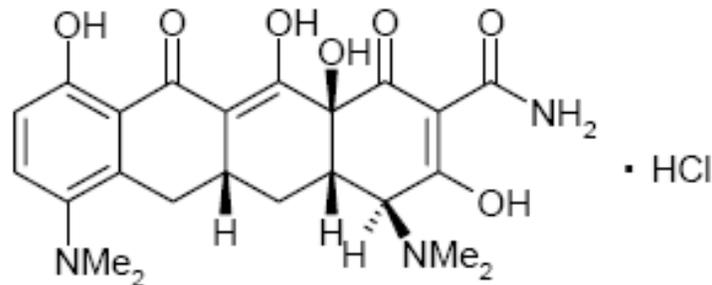
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

| | | |
|--|--|--------------|
| Nom propre: | Chlorhydrate de minocycline | |
| Nom chimique: | 7-diméthylamino-6-déméthyl-6-deoxytétracycline hydrochloride 2-Naphthacénecarboxamide, 4,7-bis(diméthylamino) 1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3, 10,-12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-, monohydrochloride, [4S-(4 α ,4a α ,5a α ,12a α)] - 4,7-Bis(diméthylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,10,-12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-,2-naphthacène-carboxamide monohydrochloride | |
| Formule moléculaire et masse moléculaire : | $C_{23}H_{27}N_3O_7HCl$ | 493,94 g/mol |

Formule de structure:



Propriétés physicochimiques :

| | |
|---------------|---|
| Description : | Le chlorhydrate de minocycline est une poudre cristalline jaune qui est essentiellement inodore et a un goût légèrement amer. |
| Solubilité: | Le chlorhydrate de minocycline est soluble dans l'eau et se dissout dans les solutions aqueuses de carbonates et d'hydroxydes |

alcalins. Voici les solubilités du chlorhydrate de minocycline dans les solvants organiques:

| Solvant | Solubilité de la minocycline (mg/mL à 25 °C) |
|------------------|--|
| Méthanol | 14 |
| Éthanol absolu | 42 |
| 1-Octanol | 0,5 |
| Acétone | 0,6 |
| Acétate d'éthyle | 0,3 |
| Chloroforme | 0,13 |

pH : pH = 3,9

pKa: pKa1 = 2,8 (groupement tricarbonylméthane)
pKa2 = 5,0 (groupement 7-diméthylammonium)
pKa3 = 7,8 (groupement dicétone phénolique)
pKa4 = 9,5 (groupement 4-diméthylammonium)

Propriétés thermiques: Le chlorhydrate de minocycline perd son eau d'hydratation entre 75 et 150 °C. La décomposition commence à une température d'environ 177 à 181 °C.

Hygroscopie: Le chlorhydrate de minocycline s'associe spontanément avec deux moles d'eau, même à un faible degré d'humidité relative. Toutefois, une fois que la forme dihydratée (6,8 % d'eau) est formée, il n'y a plus d'hydratation additionnelle à la température ambiante, sauf si la substance est exposée à des conditions avoisinant 100 % d'humidité relative.

Coefficient de partage: 0,051 à pH 3,9 (solution tampon octanol/eau)
1,11 à pH 5,6 (solution tampon octanol/eau)
1,48 à pH 6,6 (solution tampon octanol/eau)
0,36 à pH 8,5 (solution tampon octanol/eau)

PLGA [poly (DL-lactide-co-glycolide)]

ARESTIN MICROSPHERES (chlorhydrate de minocycline) libère de manière continue de la minocycline pendant 14 jours. Selon les études *in vitro*, environ 90 % du polymère est hydrolysé dans les 50 jours qui suivent l'application. Le polymère étant résorbé dans l'organisme, il est inutile de l'enlever.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Adjuvant aux procédures de détartrage et de planification radiculaire (DPR) pour diminuer la profondeur des poches (PD) chez les patients adultes atteints de parodontite chronique

Trois essais cliniques effectués aux États-Unis ont permis d'étudier l'efficacité d'ARESTIN MICROSPHERES (chlorhydrate de minocycline) employé comme adjuvant au DSR pour réduire la profondeur de la poche parodontale chez les adultes présentant une parodontite chronique modérée à avancée (classes 3 et 4 de la *American Dental Association*). Deux de ces essais étaient des essais de base, contrôlés, d'une durée de neuf mois (103A et 103B) ayant un protocole identique. Le troisième (104) était un essai non contrôlé, sans insu et à groupe unique d'une durée de 12 mois.

Le Tableau 5 résume les plans des essais et les caractéristiques démographiques des groupes étudiés.

Tableau 5 - Résumé des plans des essais cliniques et des caractéristiques démographiques des patients

| Essai n° | Méthodologie de l'essai | Posologie, voie d'administration et durée | Sujets d'étude (N) | Âge moyen (tranche) | Sexe (H/F) |
|----------|---|---|--------------------|---------------------|----------------|
| 103A | Essais multicentriques, à répartition aléatoire, à simple insu, à l'insu de l'évaluateur, avec groupes parallèles, contrôlés par placebo, sur 3 groupes | DSR de toutes les dents au départ; traitements d'appoint sous-gingivaux au départ et à 3 et à 6 mois aux poches \geq 5 mm. Doses possibles : 4 à 168 mg de minocycline (ARESTIN MICROSPHERES) par traitement. | 368 | 48,1 (29 à 77) | 203 H 165 F |
| 103B | Essais multicentriques, à répartition aléatoire, à simple insu, à l'insu de l'évaluateur, avec groupes parallèles, contrôlés par placebo, sur 3 | DSR de toutes les dents au départ; traitements d'appoint sous-gingivaux au départ et à 3 et à 6 mois aux poches \geq 5 mm. Doses possibles : 4 à 168 mg de minocycline (ARESTIN | 380 | 47,9 (29 à 79) | 207 H 173 F |

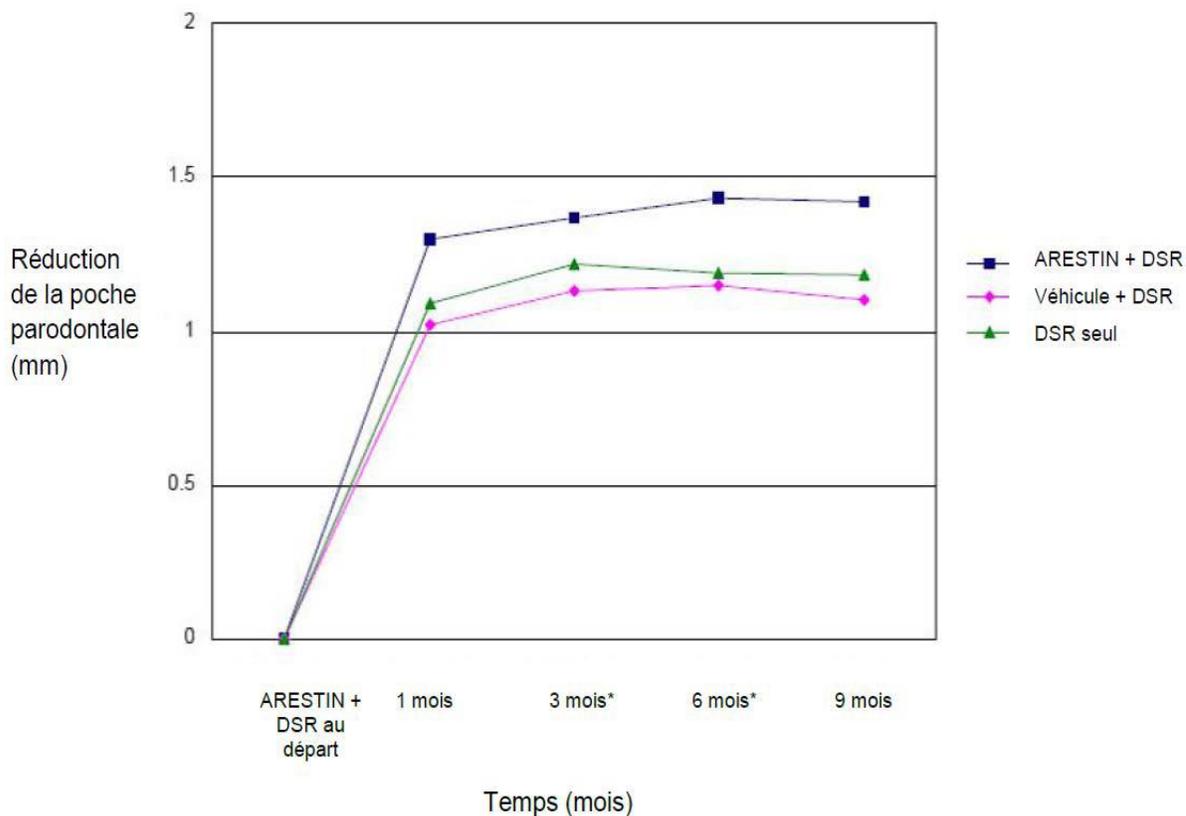
| | | | | | |
|-----|---------------------------------|--|-----|-------------------|--------------|
| | groupes | MICROSPHERES) par traitement. | | | |
| 104 | Essai multicentrique, sans insu | DSR de toutes les dents au départ; traitements d'appoint sous-gingivaux au départ et à 3 et à 6 mois aux poches ≥ 5 mm. Doses possibles : 4 à 168 mg de minocycline (ARESTIN MICROSPHERES) par traitement. | 173 | 48,8 (29 à 78) | 92 H 81 F |

La gravité de la parodontite était modérée chez 61 % des sujets et avancée chez 39 % des sujets. Les participants aux essais de base ont reçu au début de l'essai un des trois traitements suivants: (1) ARESTIN MICROSPHERES + DSR, (2) véhicule (polymère résorbable par l'organisme, PGLA) + DSR ou (3) DSR seul. Un nouveau traitement par ARESTIN MICROSPHERES ou le véhicule seul a été administré 3 et 6 mois après le traitement initial. Un traitement était aussi administré à tout nouveau site ayant une poche de profondeur ≥ 5 mm, mais une évaluation distincte était alors effectuée. Pour être admissibles à l'essai, les patients devaient avoir quatre dents présentant une poche parodontale de 6 à 9 mm qui saignait au sondage. Les troisièmes molaires n'ont pas été incluses. Les participants étaient en bonne santé générale.

Les patients présentant une glycémie mal maîtrisée ou une maladie infectieuse active ont été exclus des essais.

Tableau 6 : Résultats de l'étude sur les procédures de détartrage et de planification radiculaire (DSR) visant à réduire la profondeur des poches (PP) chez les patients adultes atteints de parodontite chronique

| Critères d'évaluation primaires | Valeur associée et signification statistique pour le placebo ou le contrôle actif |
|--|--|
| <p>La principale variable évaluée dans les deux essais de base était la réduction de la profondeur des poches parodontales. Les résultats combinés (moyennes des moyennes des patients) sont présentés à la Figure 2 et de manière plus détaillée au Tableau 7. Chez les sujets traités par ARESTIN MICROSFERES, on a noté une réduction statistiquement significative de la profondeur de sondage des poches comparativement aux sujets traités par DSR seuls ou par le véhicule, à tous les temps d'observation après le début de l'étude.</p> | <p>Dans ces deux essais de base, le nombre moyen de sites traités au départ était de 31 (5 à 108), de 31,7 (4 à 137) et de 29,5 (5 à 114), respectivement, pour les groupes ARESTIN MICROSFERES+ DSR, véhicule + DSR et DSR seul. Le Tableau 7 présente les résultats combinés des deux essais de base obtenus à partir des trois groupes de traitement au cours du temps.</p> |



* ARESTIN MICROSFERES seul ou véhicule seul réadministré aux visites de 3 mois et de 6 mois.

Figure 2: Réduction moyenne par patient de la profondeur des poches parodontales comparativement au départ dans les essais de base 103A et 103B (résultats intégrés)

Tableau 7 - Réduction moyenne par patient de la profondeur des poches parodontales comparativement au départ dans les deux essais de base (résultats intégrés)

| Temps depuis le traitement du départ | ARESTIN MICROSFERES + DSR (N = 249) | Véhicule + DSR (N = 249) | DSR seul (N = 250) | |
|--------------------------------------|--|--------------------------|--------------------|--|
| | Profondeur de poche moyenne par patient au départ (mm ± É.T.), intention de traiter | | | |
| | 5,84 (0,43) | 5,86 (0,51) | 5,83 (0,44) | |
| | Profondeur de poche moyenne par patient comparativement au départ (mm ± É.T.), intention de traiter | | | |
| Mois 1 | 1,30 (0,69) | 1,02 (0,64) | 1,09 (0,66) | |
| Mois 3 | 1,37 (0,73) | 1,13 (0,66) | 1,22 (0,72) | |
| Mois 6 | 1,43 (0,77) | 1,15 (0,73) | 1,19 (0,76) | |
| Mois 9 | 1,42 (0,82) | 1,10 (0,78) | 1,18 (0,81) | |

Réduction de la profondeur des poches parodontales comparativement au départ (intention de traiter) : les résultats pour ARESTIN MICROSFERES + DSR vs véhicule + DSR ou DSR seul étaient statistiquement significatifs à tous les temps d'évaluation (analyse de variance, $p \leq 0,01$)

Le tableau 8 présente une comparaison des variations de la profondeur des poches parodontales entre le groupe ARESTIN MICROSFERES + DSR et le groupe DSR seul, pour toutes les poches traitées au départ, dans les essais 103A et 103B. C'est dans le groupe ARESTIN MICROSFERES + DSR qu'on a mesuré le pourcentage le plus élevé de poches parodontales présentant une variation de profondeur ≥ 2 mm et ≥ 3 mm comparativement au DSR seul, à 3, 6 et 9 mois après le traitement du départ.

Tableau 8 - Pourcentage de poches parodontales par niveau de réduction de la profondeur de poche dans les essais de base 103A et 103B

| Réduction de la profondeur de poche | ARESTIN MICROSFERES + DSR (N = 7713) | | | DSR (N = 7365) | | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|--------|--------|----------------|--------|--------|
| | 3 mois | 6 mois | 9 mois | 3 mois | 6 mois | 9 mois |
| <0 mm | 6,1 | 6,7 | 7,7 | 6,8 | 7,9 | 9,4 |
| ≥ 0 et <1 mm | 21,1 | 20,9 | 20,8 | 26,6 | 27,8 | 26,7 |

| | | | | | | |
|-------|------|------|------|------|------|------|
| ≥1 mm | 72,8 | 72,4 | 71,5 | 66,6 | 64,4 | 64 |
| ≥2 mm | 43 | 44,9 | 44,2 | 36,8 | 37,3 | 37,2 |
| ≥3 mm | 14 | 15,8 | 16,2 | 12,1 | 12,8 | 13,2 |

Le tableau 9 permet de constater que plus la profondeur des poches parodontales était importante au départ, plus la réduction de la profondeur des poches tendait à être importante; par ailleurs, les résultats du groupe ARESTIN MICROSPHERES + DSR étaient supérieurs à ceux du groupe véhicule + DSR et à ceux du groupe DSR seul, 9 mois après le début de l'étude.

Tableau 9 - Réduction moyenne de la profondeur des poches parodontales 9 mois après le traitement initial chez les patients dont la profondeur de poche moyenne initiale était ≥ 5 mm, ≥ 6 mm et ≥ 7 mm dans les essais de base (IDT)

| Prof. de poche moy. initiale | Variation comp. aux valeurs initiales à 9 mois | Groupe de traitement | | | Valeurs de p1 pour la comparaison entre le traitement ARESTIN MICROSPHERES + DSR et | |
|------------------------------|--|----------------------------|----------------|-------------|---|----------|
| | | ARESTIN MICROSPHERES + DSR | Véhicule + DSR | DSR seul | Véhicule + DSR | DSR seul |
| ≥5 mm | N | 249 | 249 | 250 | <0,001 | <0,001 |
| | Moyenne (É.-T.) | 1,42 (0,82) | 1,10 (0,78) | 1,18 (0,81) | | |
| ≥6 mm | N | 82 | 86 | 59 | <0,001 | 0,002 |
| | Moyenne (É.-T.) | 1,53 (0,89) | 1,09 (0,88) | 1,09 (0,86) | | |
| ≥7 mm | N | 5 | 8 | 6 | 0,024 | 0,060 |
| | Moyenne (É.-T.) | 2,28 (0,83) | 0,70 (0,76) | 1,30 (0,87) | | |

¹ Valeur de p obtenue par une analyse de covariance effectuée pour tester l'hypothèse nulle selon laquelle la réponse est égale entre les deux groupes de traitement. Remarque : les sites de traitement initiaux sont ceux qui ont été retenus pour établir l'admissibilité des sujets lors de la visite de départ, avant la répartition aléatoire. Les réponses manquantes ont été imputées d'après les règles de la dernière observation rapportée (LOCF) ou de l'observation la moins favorable rapportée (WOCF).

La consommation de tabac, l'âge et les antécédents d'affection cardiaque n'ont pas modifié la capacité du traitement ARESTIN MICROSPHERES + DSR d'offrir une réduction de la poche parodontale plus importante que les traitements véhicule + DSR ou DSR seul. Le Tableau 8 présente les résultats à 9 mois. On n'a relevé aucune différence liée au sexe ou à l'origine ethnique des sujets.

Tableau 10 - Réduction moyenne de la profondeur des poches parodontales 9 mois après le traitement initial chez les patients dont la profondeur de poche moyenne initiale était ≥ 5 mm, ≥ 6 mm et ≥ 7 mm dans les essais de base (IDT)

| Population | ARESTIN MICROSPHERES + DSR | Véhicule + DSR | DSR seul |
|----------------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| Fumeurs | N=90 1,24 \pm 0,09** | N=90 0,98 \pm 0,07 | N=91 0,96 \pm 0,09 |
| Non-fumeurs | N=159 1,53 \pm 0,06** | N=159 1,17 \pm 0,07 | N=159 1,31 \pm 0,06 |
| > 50 ans | N=107 1,42 \pm 0,08** | N=81 0,92 \pm 0,08 | N=83 1,07 \pm 0,09 |
| ≤ 50 ans | N=142 1,43 \pm 0,07* | N=168 1,19 \pm 0,06 | N=167 1,24 \pm 0,06 |
| Patients avec affection CV | N=36 1,56 \pm 0,14** | N=29 1,06 \pm 0,14 | N=36 0,99 \pm 0,13 |
| Patients sans affection CV | N=213 1,40 \pm 0,06** | N=220 1,11 \pm 0,05 | N=214 1,22 \pm 0,06 |

*ARESTIN MICROSPHERES + DSR comparé à DSR seul, $p \leq 0,05$; **ARESTIN MICROSPHERES + DSR comparé à DSR seul, $p \leq 0,001$

Le tableau 11 permet de constater que, aux périodes d'évaluation d'un, trois et neuf mois après l'administration d'une dose unique d'ARESTIN MICROSPHERES avec DSR, l'incidence d'une réduction ≥ 2 mm de la profondeur des poches parodontales à des sites individuels est systématiquement plus élevée chez tous les sujets, y compris les fumeurs. Ces résultats indiquent que le traitement d'appoint par ARESTIN MICROSPHERES est associé à une probabilité ou incidence plus élevée de changements cliniquement pertinents de la profondeur des poches parodontales ≥ 2 comparativement au DSR seul. Les différences précoces observées entre les groupes à l'égard d'une réduction de la profondeur des poches parodontales à un ou à trois mois avec le traitement ARESTIN MICROSPHERES+ DSR comparativement au DSR seul confirment la pertinence clinique des données.

Les essais de base n'ont pas fourni les preuves nécessaires pour conclure que la ré administration d'ARESTIN MICROSPHERES seul à trois et à six mois procure des bienfaits additionnels comparativement aux témoins. Ces essais n'ont pas permis de mettre en évidence des changements qualitatifs ou quantitatifs dans les microorganismes de la plaque dentaire chez les sujets présentant une parodontite. En plus de la réduction de la profondeur des poches parodontales, les essais de base ont permis d'évaluer d'autres mesures cliniques classiques du succès du traitement. Les saignements au sondage ont été réduits et les niveaux d'attachement clinique ont été augmentés à la suite des traitements du départ, mais aucune différence systématique n'a été observée entre les groupes.

Tableau 11 - Pourcentage de poches parodontales avec réduction de la poche parodontale ≥ 2 mm à 1, 3 et 9 mois: comparaison entre ARESTIN MICROSFERES+ DSR et DSR seul

| Groupe de patients | Poche parodontale au départ ≥ 5 mm | | Poche parodontale au départ ≥ 6 mm | |
|-----------------------|------------------------------------|-----------------|------------------------------------|-----------------|
| | ARESTIN MICROSFERES + DSR | DSR seul | ARESTIN MICROSFERES + DSR | DSR seul |
| Mois 1 | | | | |
| Tous les patients (%) | 2981/7713 (39%) | 2308/7365 (31%) | 1624/3869 (42%) | 1239/3571 (35%) |
| Fumeurs (%) | 1057/3310 (32%) | 797/3054 (26%) | 534/1557 (34%) | 392/1411 (28%) |
| | P=0,0004 | | P=0,0037 | |
| Mois 3 | | | | |
| Tous les patients (%) | 3317/7713 (43%) | 2713/7365 (37%) | 1825/3869 (47%) | 1508/3571 (42%) |
| Fumeurs (%) | 1182/3310 (36%) | 932/3054 (31%) | 608/1557 (39%) | 487/1411 (35%) |
| | P=0.0228 | | P=0.0714 | |
| Mois 9 | | | | |
| Tous les patients (%) | 3408/7713 (44%) | 2738/7365 (37%) | 1943/3869 (50%) | 1537/3571 (43%) |
| Fumeurs (%) | 1172/3310 (35%) | 882/3054 (29%) | 647/1557 (42%) | 480/1411 (34%) |
| | P=0.0014 | | P=0.0019 | |

Les comparaisons statistiques ont été obtenues au moyen d'une analyse de régression logistique multivariée séquentielle appliquée à des données corrélées (poches parodontales chez un même patient), où p représente l'effet du traitement après ajustement pour la consommation de tabac, la profondeur au sondage au départ et l'âge. P fait référence à la comparaison entre ARESTIN MICROSFERES + DSR et DSR seul.

Étude de soutien

Une troisième étude non contrôlée a été effectuée sur une période d'observation de 12 mois. Les résultats de l'étude sont concordants avec ceux des deux essais de base décrits précédemment. Dans l'étude non comparative, à 12 mois, la réduction moyenne de la profondeur des poches parodontales était de 1,79 mm pour ARESTIN MICROSFERES + DSR.

15 MICROBIOLOGIE

Activité antimicrobienne *in vitro*

La parodontite est une infection bactérienne causée par la prolifération de bactéries anaérobies ou exigeantes. Ces bactéries sont notamment *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens* et *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, entre autres.

La minocycline est capable d'inhiber les agents pathogènes dentaires. Voici les intervalles de CMI90 (mcg/mL) de la minocycline à l'égard d'agents pathogènes dentaires courants :

- *Porphyromonas gingivalis* (n = 13) 0,31 à 1,58
- *Prevotella intermedia* (n = 10) 0,31 à 0,79
- *Treponema denticola* (n = 2) 0,063 à 0,125
- *Fusobacterium nucleatum* (n = 19) 0,31 à 0,79
- *Eikenella corrodens* (n = 2) 1,58
- *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (n = 16) 0,125 à 3,11

In vivo, le biofilm de la plaque dentaire constitue un milieu hautement protecteur pour les bactéries, comme en témoigne le fait que la CMI peut être multipliée par un facteur de 1 000 à 1 500 *in vitro*. Par ailleurs, après un DSR seul, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* et *Tannerella forsythia*, connues sous le vocable de « bactéries du complexe rouge », ont accusé une diminution significative comparativement à de nombreuses autres bactéries parmi les 40 espèces courantes évaluées dans les échantillons de plaque dentaire prélevés dans des poches parodontales sous-gingivales chez des sujets atteints de parodontite. Ces changements de la flore microbienne dus au DSR seul ont été accompagnés d'une diminution significative de la profondeur moyenne buccale totale des poches parodontales et du niveau d'attachement.

Résistance antimicrobienne

On a étudié l'émergence de bactéries résistantes à la minocycline dans des sites uniques de plaques et dans des échantillons du tractus gastro-intestinal chez des patients traités par ARESTIN MICROSOPHERES, avant et après le traitement. Une légère augmentation du nombre de bactéries résistantes à la minocycline a été observée dans les sites de plaques à la fin de la période d'étude de 9 mois, ainsi que dans le tractus gastro-intestinal à la fin de la période d'évaluation de 56 jours. Une prolifération plus marquée de *Candida albicans* ou de *Staphylococcus aureus* a par ailleurs été constatée dans les échantillons du tractus gastro-intestinal. Toutefois, le nombre de sujets étudié était faible et la signification de ces observations reste inconnue.

Activité antimicrobienne *in vivo*

Dans un essai clinique multicentrique, à simple insu, avec répartition aléatoire et d'une durée de 30 jours, l'effet d'un traitement d'appoint par ARESTIN MICROSOPHERES sur la flore sous-gingivale de patients présentant une parodontite modérée à avancée a été comparé aux résultats obtenus chez un groupe témoin de sujets traités par DSR seul. Cinq poches parodontales interproximales non adjacentes dont la profondeur au sondage était ≥ 5 mm au départ ont été étudiées chez chaque patient. Une évaluation microbiologique a été effectuée au moyen d'une technique employant une sonde d'ADN.

La prudence est de mise dans l'interprétation de ces résultats, car les techniques d'analyse de l'ADN mesurent simplement le contenu en ADN et ne permettent pas de distinguer entre bactéries vivantes et bactéries mortes. En outre, le nombre de bactéries peut être influencé par la méthodologie d'échantillonnage des plaques. Les Tableaux 12 et 13 illustrent les résultats pour l'ensemble des trois espèces bactériennes du complexe rouge.

Tableau 12 - Nombre de bactéries du complexe rouge; réduction comparativement au départ

| Groupe de traitement | N | Valeur de départ (x 105 bactéries) | Variation moyenne (x 105 bactéries) | p |
|----------------------------|----|------------------------------------|-------------------------------------|--------------------|
| ARESTIN MICROSPHERES + DSR | 62 | 18,9 | 9,4 | 0,002 ¹ |
| DSR seul | 65 | 19,3 | 5,1 | |

N est le nombre de sujets pour lesquels des observations ont été effectuées au départ ainsi qu'à 30 jours.

¹Comparaison entre ARESTIN MICROSPHERES + DSR et DSR seul selon une analyse de covariance du nombre de bactéries du complexe rouge transformé par Log₁₀. Nombre de bactéries : somme des bactéries du complexe rouge.

Tableau 13 - Proportion de bactéries du complexe rouge; réduction comparativement au départ

| Groupe de traitement | N | Valeur de départ (%) | Variation moyenne | p |
|----------------------------|----|----------------------|-------------------|---------------------|
| ARESTIN MICROSPHERES + DSR | 62 | 13,45 | 6,49 | 0.0005 ¹ |
| DSR seul | 65 | 15,11 | 5,03 | |

N est le nombre de sujets pour lesquels des observations ont été effectuées au départ ainsi qu'à 30 jours.

¹Comparaison entre ARESTIN MICROSPHERES + DSR et DSR seul selon une analyse de covariance de la proportion de bactéries du complexe rouge transformée par Log₁₀. Proportion de bactéries: somme des bactéries du complexe rouge exprimée en tant que pourcentage du total des 40 espèces bactériennes dentaires analysées.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Le chlorhydrate de minocycline a été évalué dans des expériences portant sur l'administration aiguë chez la souris et le rat, sur l'administration sous-chronique et chronique chez le rat et le chien, pour les voies d'administration orale et parentérale.

La DL₅₀ de la minocycline chez la souris était de 95 mg/kg et de 280 mg/kg, respectivement,

pour les injections intraveineuses et intrapéritonéales. La DL₅₀ chez la souris était de 3 100 mg/kg pour l'administration orale.

Le chlorhydrate de minocycline a été administré par voie orale à des chiens, une fois par jour pendant six mois, à des doses de 0, 4, 20 et 60 mg/kg/jour (100 mg/kg/jour pour le premier mois), en doses quotidiennes égales. À 20 mg/kg/jour, on n'a relevé aucun effet manifeste relié au médicament, à l'exception d'une coloration jaune du squelette et des dents chez certains animaux, d'une émèse occasionnelle et d'une coloration noire de la thyroïde. À la dose de 4 mg/kg/jour, on n'a constaté aucun effet lié au médicament au cours de la période de six mois, à l'exception d'une coloration de la glande thyroïde et possiblement d'un léger jaunissement des os. Les concentrations sériques maximales mesurées variaient entre 8,5 à 100 mg/L pour les doses de 60 et de 100 mg/kg/jour, entre 2,1 et 9,7 mg/L pour la dose de 20 mg/kg/jour et entre 0,4 et 1,5 mg/L pour la dose de 4 mg/kg/jour.

Le chlorhydrate de minocycline a aussi été administré par voie intraveineuse chez le chien à des doses de 5, 10, 20 et 40 mg/kg/jour, soit un intervalle de doses très similaire à celui de l'étude portant sur la voie orale, mais administré pendant 1 mois. Des effets adverses tels qu'une perte de poids, une réduction de la consommation de nourriture, un érythème de la peau et des muqueuses visibles de durée, d'intensité et d'incidence variables, ont été associés surtout avec la dose élevée (40 mg/kg/jour). À l'exception de l'érythème, ces observations étaient similaires à celles effectuées avec la même dose de tétracycline. Ces effets liés au médicament observés avec le chlorhydrate de minocycline étaient associés à des concentrations sériques de 95 mg/L, trois fois plus élevées que les concentrations de tétracycline (31 mg/L). Chez les chiens ayant reçu le médicament à raison de 5, 10 et 20 mg/kg/jour par voie intraveineuse, les concentrations sériques étaient de 4, 12 et 38 mg/L, respectivement, et étaient essentiellement exemptes de signes de toxicité. Ces valeurs sériques sont considérablement plus élevées que celles qui sont nécessaires pour obtenir un effet thérapeutique chez l'humain. Dans ces expériences, le chlorhydrate de minocycline a semblé bien toléré, aussi bien pour l'administration intraveineuse que pour l'administration orale.

Des résultats similaires ont été obtenus dans des expériences où le chlorhydrate de minocycline a été administré par voie orale à des rats pendant une année.

Ces animaux ont reçu un régime médicamenteux contenant 0,008, 0,04, 0,2 et 1,0 % de chlorhydrate de minocycline, ce qui correspondait à une dose quotidienne de 4,4 à 8,5, de 21,3 à 44,0, de 108 à 122 et de 593 à 812 mg/kg/jour. Ces doses ont été associées à des concentrations plasmatiques mesurées au petit matin de 0,07 à 0,16, de 0,36 à 0,51, de 2,9 à 6,5 et de 17 à 50 mg/L, respectivement. Exception faite pour une coloration des dents (à partir de 0,04 % de médicament ou plus), du fémur et de la glande thyroïde, on n'a relevé aucun signe de toxicité significatif lié au médicament aux doses inférieures à 1 % de médicament dans l'alimentation.

Comme pour les autres tétracyclines, le chlorhydrate de minocycline a entraîné une coloration de la glande thyroïde chez le rat, le chien, le singe et l'humain, mais pas chez la souris. Rien n'indiquait toutefois dans ces études que la fonction thyroïdienne ou la croissance osseuse étaient touchées. Une étude de carcinogénicité d'une durée de 23 mois effectuée chez le rat a montré que le chlorhydrate de minocycline n'était pas carcinogène et que le pigment noir dans la glande thyroïde ne causait pas de changements néoplasiques.

Des échantillons de biopsie du tissu thyroïdien prélevés chez l'humain après l'administration de minocycline et de tétracyclines ont mis en évidence un dépôt intraépithélial de lipofuscine associé aux deux médicaments, mais que l'on a considéré être dans les limites de la normale. Les études de la fonction thyroïdienne chez l'humain ont révélé une diminution, dans les limites de la normale, de la thyroxine, ce qui dénote une tendance à un hypothyroïdisme relatif.

Mis à part la coloration des dents et des os, qui s'observe aussi avec d'autres tétracyclines, et la pigmentation thyroïdienne chez le rat, le chien et le singe, des effets toxiques liés au chlorhydrate de minocycline ont été observés seulement lorsque les concentrations sériques dépassaient les concentrations thérapeutiques. Les études ayant permis d'évaluer l'innocuité du chlorhydrate de minocycline administré de façon chronique permettent de conclure que le médicament possède une bonne marge de sécurité entre les concentrations thérapeutiques et les concentrations associées à des effets toxiques.

Toxicologie de la reproduction et du développement

Les études portant sur la reproduction chez le rat, le lapin et le chien ont montré que, à l'instar des autres tétracyclines étudiées chez les animaux, la minocycline traverse le placenta, se retrouve dans les tissus fœtaux et peut produire des effets toxiques sur le développement de l'embryon, du fœtus ou du nouveau-né lorsqu'il est présent en quantités suffisantes.

Les effets observés sur les produits de conception chez le rat et le lapin variaient entre une faible incidence d'un léger retard de l'ossification et d'une légère angulation des côtes à des doses orales de 70 mg/kg/jour chez le rat et de 25 mg/kg/jour chez le lapin pendant la période de gestation, et un retard plus prononcé de l'ossification, des changements morphologiques généralisés et des cas de mortalité aux doses de 150 mg/kg/jour et plus chez le fœtus de rat. Dans d'autres expériences, aucun effet néfaste n'a été observé chez le rat et le lapin avec des doses orales aussi élevées que 100 et 75 mg/kg/jour, respectivement. Aucun effet adverse dû au chlorhydrate de minocycline n'a été constaté chez les nouveau-nés de 2 chiens femelles ayant reçu 20 mg/kg de médicament réparti en 2 doses quotidiennes égales entre le 35 et le 62 jours de gestation.

Le tableau 14 résume les autres récentes études de toxicologie effectuées pour confirmer l'innocuité d'ARESTIN MICROSPHERES (chlorhydrate de minocycline).

Tableau 14 - Résumé des études de toxicité

| Étude | Espèce : souche | Voie d'admin. et dose/concentration (mg/kg) | Résultat (dose en mg/kg) |
|---|------------------------|--|--|
| Toxicité spéciale (ARESTIN MICROSPHERES) | | | |
| Sensibilisation cutanée | Cobaye : Hartley | Topique : 25 % (minocycline base) utilisée pour les doses d'induction, de rappel et de provocation | Aucune sensibilité de contact à 4 ou à 48 heures |

| | | | |
|---|--|---|--|
| Tolérance locale | Chien | Application topique aux gencives <ul style="list-style-type: none"> • 37,5 mg/site (minocycline base libre) • Deux sites/chien, un avec abrasion, l'autre intact • Application quotidienne à chaque site pendant 5 jours | <ul style="list-style-type: none"> • Aucune différence entre le délai de guérison aux sites avec abrasion ou intacts • Aucune différence dans la réaction gingivale entre les sites témoin, avec abrasion et intacts |
| Génotoxicité (minocycline) | | | |
| Essai de réversion bactérienne AA13KR502.BTL | <i>Salmonella typhimurium</i> , souches TA98, TA100, TA1535 et TA1537, et <i>Escherichia coli</i> , souche WP2uvrA | 14.2 In vitro 0,025 à 7,5 mcg/boîte | <ul style="list-style-type: none"> • Cytotoxicité à $\geq 2,5$ mcg/boîte • Aucune augmentation dépendante de la dose du nombre de colonies révertantes avec ou sans activation |
| Test de mutations génétiques <i>in vitro</i> sur cellules de mammifères AA13KR704.BTL | Cellules L5178Y, clone 3.7.2C | <i>In vitro</i> 5 à 40 mcg/boîte | <ul style="list-style-type: none"> • Cytotoxicité à ≥ 15 mcg/boîte • Aucune augmentation dépendante du nombre de mutations avec ou sans activation |
| Test d'aberrations chromosomiques (mammifères) <i>in vitro</i> AA13KR331.BTL | Cellules CHO-K1 | <i>In vitro</i> 75 à 750 mcg/boîte | <ul style="list-style-type: none"> • Cytotoxicité à $\geq 1\ 500$ mcg/mL sans activation, 4 h; 500 mcg/mL avec activation, 4 h; 50 mcg/mL sans activation, 20 h • Aucune augmentation dépendante de la dose du nombre d'aberrations |
| Test du micronoyau sur érythrocytes de mammifères AA13KR123.BTL | Souris ICR | IP 32 à 125 | <ul style="list-style-type: none"> • Mortalité chez les mâles et les femelles ≥ 250 • Aucune augmentation dépendante de la dose du nombre d'érythrocytes micronucléés polychromatiques |

**RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT
LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DE VOTRE MÉDICAMENT**

Pr ARESTIN^{MD} MICROSPHERES

Microsphères à libération contrôlée de chlorhydrate de minocycline

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **ARESTIN MICROSPHERES** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **ARESTIN MICROSPHERES**.

Mises en garde et précautions importantes

Les dents peuvent se décolorer de façon permanente si ARESTIN MICROSPHERES est utilisé sur des dents en cours de développement. ARESTIN MICROSPHERES ne doit pas être utilisé :

- chez les femmes enceintes ou allaitantes ;
- sur des dents en cours de développement.

Pourquoi ARESTIN MICROSPHERES est-il utilisé?

- Les procédures de détartrage et de planification radiculaire (DPR) sont des procédures de nettoyage en profondeur effectuées par votre professionnel des soins dentaires. Le détartrage élimine la plaque, le tartre et les taches de la surface des dents. La planification permet de lisser les zones rugueuses de la racine des dents afin de favoriser la cicatrisation. ARESTIN MICROSPHERES est utilisé parallèlement au DPR pour réduire la profondeur des poches (l'espace entre les dents et les gencives) chez les adultes souffrant de :
 - Parodontite chronique
 - Maladie parodontale chronique modérée à avancée
- ARESTIN MICROSPHERES est également utilisé chez les adultes, dans le cadre d'un programme d'entretien parodontal comprenant une bonne hygiène bucco-dentaire et une DPR.
- Les médicaments antibactériens comme ARESTIN MICROSPHERES traitent uniquement les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales. Bien que vous puissiez vous sentir mieux au début de votre traitement, ARESTIN MICROSPHERES doit être utilisé exactement comme indiqué. Une mauvaise utilisation ou une utilisation excessive d'ARESTIN MICROSPHERES peut entraîner la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par ARESTIN MICROSPHERES (résistance). Cela signifie qu'ARESTIN MICROSPHERES pourrait ne pas être efficace pour vous à l'avenir. Ne partagez pas votre médicament.

Comment fonctionne ARESTIN MICROSOPHERES ?

Des bactéries nocives peuvent infecter les gencives et former des espaces ou des lacunes autour des dents. Ces espaces sont appelés poches parodontales. Bien qu'il ait été prouvé que le DPR élimine une grande partie des bactéries, les instruments utilisés pendant le DPR ne peuvent parfois pas atteindre les bactéries tenaces qui se cachent au fond des poches. ARESTIN MICROSOPHERES est placé par votre professionnel de la santé dans les poches parodontales. ARESTIN MICROSOPHERES contient du chlorhydrate de minocycline, un antibiotique de la famille des tétracyclines. Il arrête la croissance des bactéries. ARESTIN MICROSOPHERES réduit la quantité de bactéries dans ces poches et aide à réduire la profondeur des poches autour de vos dents.

Quels sont les ingrédients dans ARESTIN MICROSOPHERES?

Ingrédients médicinaux : Le chlorhydrate de minocycline

Ingrédients non médicinaux : Le poly(glycolide-co-dl-lactide) ou PGLA.

ARESTIN MICROSOPHERES est disponible sous les formes posologiques suivantes :

- Poudre (microsphères); 1 mg par cartouche

Ne prenez pas ARESTIN MICROSOPHERES si vous :

- êtes allergique au chlorhydrate de minocycline ou à l'un des autres ingrédients d'ARESTIN MICROSOPHERES;
- êtes sensible à la tétracycline, la doxycycline, la minocycline ou tout autre médicament à base de tétracycline.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ARESTIN MICROSOPHERES, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- vous prenez des contraceptifs oraux. Les antibiotiques peuvent diminuer l'efficacité de votre pilule contraceptive.
- vous êtes enceinte ou prévoyez de l'être.
- vous allaitez ou prévoyez d'allaiter.
- vous prenez de la pénicilline ou d'autres antibiotiques.
- vous avez des antécédents de muguet (infection à levures dans la bouche).
- vous souffrez de diabète ou d'une infection par le VIH.
- vous recevez une chimiothérapie ou une radiothérapie.
- vous souffrez de lupus érythémateux disséminé.
- vous avez un abcès aigu (poche de pus causée par une infection bactérienne) dans la poche parodontale.
- vous avez des implants dentaires ou vous allez en avoir.

Autres avertissements à connaître :

La minocycline peut entraîner le développement de syndromes auto-immuns. Les symptômes peuvent inclure fièvre, éruption cutanée, raideur articulaire, gonflement des ganglions lymphatiques et agitation. Si vous présentez l'un de ces symptômes, informez-en immédiatement votre professionnel de santé.

ARESTIN MICROSPHERES peut provoquer un gonflement du visage, de la fièvre, des démangeaisons et un gonflement des ganglions lymphatiques. Ceci peut être un signe de réactions d'hypersensibilité. Si vous présentez l'un de ces symptômes, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

Sensibilité au soleil

ARESTIN MICROSPHERES peut rendre votre peau sensible au soleil et aux rayons UV. Pendant le traitement par ARESTIN MICROSPHERES, utilisez un écran solaire et des vêtements protecteurs si vous devez vous exposer directement au soleil. Évitez les lits de bronzage et les autres sources de lumière UV. Si vous remarquez une rougeur de la peau après avoir été au soleil, évitez de vous exposer davantage au soleil.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Il est peu probable que les médicaments interagissent avec ARESTIN MICROSPHERES, car celui-ci est déposé dans les petites poches autour de vos dents pour y libérer un antibiotique pendant plusieurs semaines.

Les médicaments suivants peuvent interagir avec ARESTIN MICROSPHERES :

- Anticoagulants (médicaments utilisés pour fluidifier le sang et prévenir la formation de caillots sanguins).
- Les antibiotiques bêtalactamines (tels que la pénicilline, l'amoxicilline, le céfaclor) et les antibiotiques aminoglycosides (tels que la gentamycine et la tobramycine).
- Contraception hormonale.
- Anesthésie au méthoxyflurane (médicament pour contrôler la douleur dans les situations d'urgence).

Comment prendre ARESTIN MICROSPHERES:

- Votre professionnel de la santé vous administrera ARESTIN MICROSPHERES.
- Lorsque vous quitterez le cabinet du dentiste ou du périodontiste, vous devrez attendre 12 heures avant de vous brosser les dents.
- Veuillez ne pas toucher les zones de votre bouche où se trouve le médicament, pendant une semaine.
- Veuillez ne pas consommer d'aliments durs, croustillants ou collants, comme les pommes, les carottes crues ou les bonbons au caramel, pendant une semaine.

- Veuillez ne pas utiliser la soie dentaire, le ruban dentaire ou des cure-dents dans les zones où se trouve le médicament, pendant 10 jours après le traitement.
- Enfin, il importe de maintenir une bonne hygiène buccodentaire, tel que recommandé par votre dentiste.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de ARESTIN MICROSPHERES, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ARESTIN MICROSPHERES?

Comme d'autres médicaments, ARESTIN MICROSPHERES peut causer des effets secondaires. Consultez votre médecin si vous manifestez ces effets secondaires indésirables ou d'autres.

- gêne / douleur / endolorissement des gencives, gonflement des gencives
- saignement des gencives
- plaies buccales et douleurs buccales
- maux de dents
- décoloration des dents et de la langue
- maux d'estomac
- maux de tête
- infection
- symptômes grippaux
- douleur
- diarrhée
- inflammation des sinus (sinusite), de la trachée et des bronches (bronchite), de l'arrière-gorge (pharyngite)
- douleurs musculaires
- raideur articulaire

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|--|--|-------------------|---|
| Symptômes / effets | Consultez votre professionnel de la santé. | | Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| TRÈS RARE | | | |
| Œdème de Quincke et réactions allergiques graves (y compris les réactions allergiques locales) : gonflement du visage, des yeux, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer ou à avaler, démangeaisons, urticaire, éruption cutanée ou petites saillies cutanées rouges (papules), rougeur, éruption cutanée, fièvre, crampes abdominales | | | √ |
| INCONNU | | | |
| Dermatose neutrophile fébrile aiguë (syndrome de Sweet) : bosses douloureuses ou petites cloques remplies de pus sur le visage, le cou, les bras ou les jambes, plaies cutanées et buccales, décoloration de la peau, fièvre, douleurs musculaires et articulaires, maux de tête et fatigue. | | | √ |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui n'est pas mentionné ici ou qui devient suffisamment grave pour interférer avec vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; où en
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

- Entrepochez entre 15 °C et 30 °C.
- Évitez l'exposition à une chaleur excessive.
- Gardez ARESTIN MICROSPHERES et tous les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de ARESTIN MICROSPHERES:

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-ARESTIN (273-7846).

Le présent dépliant a été rédigé par OraPharma, Inc.

Fabriqué par :

OraPharma, Inc.
Bridgewater, New Jersey, USA

Distribué par:

HANSAméd Limited
2830 Argentia Road, Units 7-9
Mississauga, Ontario
L5N 8G4

Dernière révision : 15 août 2024