



ARESTIN® PRODUCT MONOGRAPH

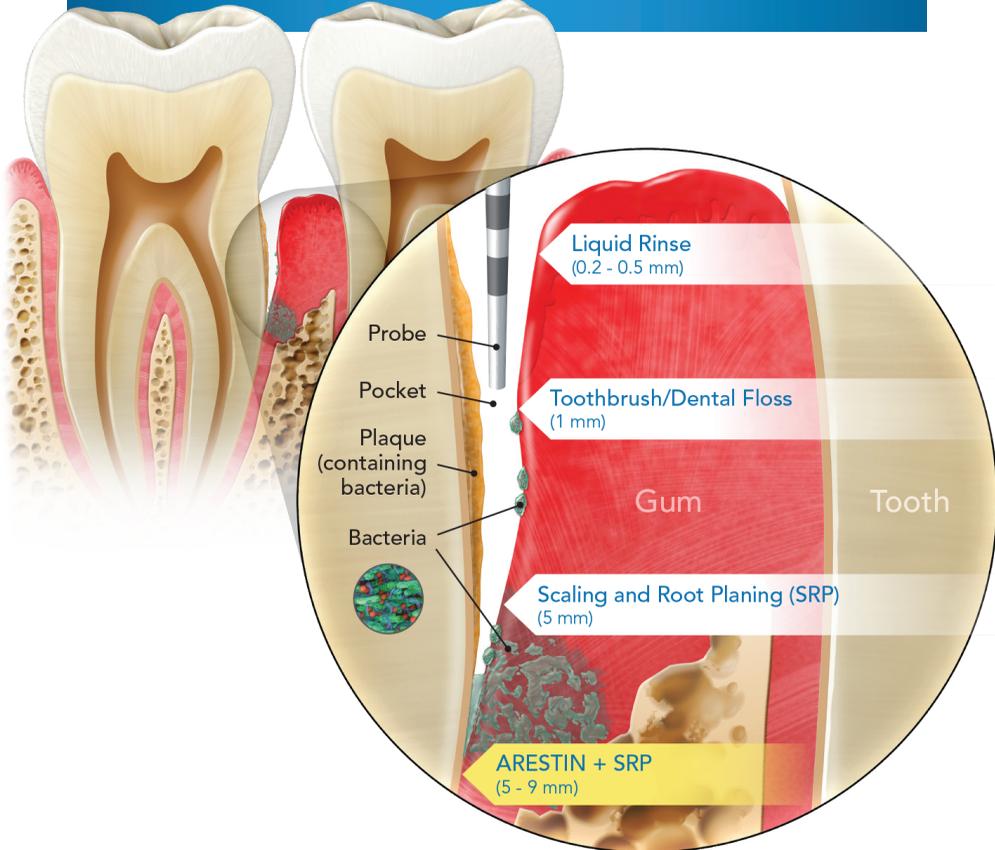


TABLE OF CONTENTS

ARESTIN® PRODUCT MONOGRAPH ENGLISH02 - 32

ARESTIN® PRODUCT MONOGRAPH FRENCH.....33 - 65

PRODUCT MONOGRAPH

Pr ARESTIN[®]

minocycline hydrochloride controlled-release microspheres

minocycline 1 mg/cartridge

(as minocycline base per cartridge in controlled-release microspheres)

Antibacterial Periodontal Agent

Manufactured by:

OraPharma, Inc.

Bridgewater, New Jersey, USA

Date of Preparation:

November 20, 2017

Distributed by:

HANSAméd Limited

2830 Argentia Road, Unit 7 & 8

Mississauga, Ontario

L5N 8G4

Submission Control No: 208470

Table of Contents

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION.....3

SUMMARY PRODUCT INFORMATION3

INDICATIONS AND CLINICAL USE.....3

CONTRAINDICATIONS4

WARNINGS AND PRECAUTIONS.....4

ADVERSE REACTIONS.....6

DRUG INTERACTIONS8

DOSAGE AND ADMINISTRATION9

OVERDOSAGE10

ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY11

STORAGE AND STABILITY.....13

DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING13

PART II: SCIENTIFIC INFORMATION.....14

PHARMACEUTICAL INFORMATION.....14

CLINICAL TRIALS16

DETAILED PHARMACOLOGY20

MICROBIOLOGY22

TOXICOLOGY23

REFERENCES27

PART III: CONSUMER INFORMATION.....30

ARESTIN[®] Microspheres

minocycline hydrochloride

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION

SUMMARY PRODUCT INFORMATION

Route of Administration	Dosage Form / Strength	Clinically Relevant Nonmedicinal Ingredients
subgingival	controlled-release microspheres, minocycline 1 mg as base	poly (glycolide-co-dl-lactide)

INDICATIONS AND CLINICAL USE

ARESTIN (minocycline hydrochloride) is indicated: as an adjunct to scaling and root planing (SRP) procedures to decrease pocket depth (PD) in adult patients with chronic periodontitis.

ARESTIN is administered with SRP to help further reduce PD in the treatment of adult patients with moderate to advanced chronic periodontal disease.

ARESTIN may be used as part of a periodontal maintenance program which includes good oral hygiene and SRP.

ARESTIN should be administered under the supervision of a qualified health professional who is experienced in the management of adult periodontitis.

To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of ARESTIN and other antibacterial drugs, ARESTIN should be used only to treat infections that are proven or strongly suspected to be caused by susceptible bacteria.

Geriatrics:

The mean age of subjects treated in pivotal trials was 49.1 (range 29 -76) years. Age did not affect ARESTIN efficacy.

Pediatrics:

ARESTIN is not indicated for children.

CONTRAINDICATIONS

Patients who are hypersensitive to minocycline or tetracyclines or to any ingredient in the formulation or component of the container (For a complete listing see DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING section of the Product Monograph).

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Teeth may become permanently discoloured if exposed to minocycline during their development.
- ARESTIN should not be given during tooth development, to pregnant women or to nursing women.

Hypersensitivity Reactions and Hypersensitivity Syndrome

The following adverse events have been reported with minocycline products when taken orally. Hypersensitivity reactions and hypersensitivity syndrome that included, but were not limited to anaphylaxis, anaphylactoid reaction, angioneurotic edema, polyarthralgia, urticaria, rash, eosinophilia, and one or more of the following: hepatitis, pneumonitis, nephritis, myocarditis, and pericarditis may be present. Swelling of the face, pruritus, fever and lymphadenopathy have been reported with the use of ARESTIN. Some of these reactions were serious.

Post-marketing cases of anaphylaxis and serious skin reactions such as Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme have been reported with oral minocycline. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) including fatal cases have been reported with minocycline use. If this syndrome is recognized, the drug should be discontinued immediately.

The potential for local manifestations of hypersensitivity reactions also exists. Patients should be notified to inform their health care provider if itching, swelling, papules, reddening or other signs and symptoms of possible hypersensitivity occur.

Autoimmune Syndromes

Tetracyclines, including oral minocycline, have been associated with the development of autoimmune syndromes including a Lupus-like syndrome manifested by arthralgia, myalgia, rash and swelling. Sporadic cases of serum sickness-like reaction have presented shortly after oral minocycline use, manifested by fever, rash, arthralgia, lymphadenopathy and malaise. Exacerbation of systemic lupus erythematosus has also occurred.

If any of the above effects should occur after ARESTIN treatment, no further treatment with ARESTIN should be administered to the patient. If autoimmune syndrome symptoms develop, liver function tests, ANA, CBC, and other appropriate tests should be performed to evaluate the patient.

Susceptibility/Resistance

Development of Drug-Resistant Bacteria:

Prescribing ARESTIN in the absence of a proven or strongly suspected bacterial infection is unlikely to provide benefit to the patient and risks the development of resistant drug-resistant

bacteria.

Potential for Microbial Overgrowth:

While no overgrowth by opportunistic microorganisms, such as yeast, were noted following single dosings in clinical studies, as with other antimicrobials, the use of ARESTIN may result in overgrowth of non-susceptible microorganisms including fungi. If superinfection with resistant organisms is suspected, appropriate measures should be taken.

Special Populations

Pregnant Women: ARESTIN (minocycline hydrochloride) has not been clinically tested and is not recommended for use in pregnant women.

The use of drugs of the tetracycline class during tooth development (last half of pregnancy, infancy, and childhood to the age of eight years) may cause permanent discolouration of the teeth (yellow-gray-brown). This adverse reaction is more common during long-term use of the drugs, but has been observed following repeated short-term courses. Enamel hypoplasia has also been reported.

Results of animal studies indicate that tetracyclines cross the placenta, are found in fetal tissues, and can have toxic effects on the developing fetus (often related to retardation of skeletal development). Evidence of embryotoxicity has also been noted in animals treated early in pregnancy. Tetracyclines complex with calcium in bone-forming tissue. If the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus.

Nursing Women: Minocycline like other tetracyclines is excreted in human milk. ARESTIN should not be administered to nursing women because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants.

Pediatrics: Like other tetracyclines minocycline can stain growing teeth and affect growing bone in children. ARESTIN has not been studied and is not recommended for use in children.

Geriatrics: There are no specific monitoring requirements or hazards associated with the use of ARESTIN in geriatric patients.

Immunocompromised Patients: ARESTIN has not been clinically tested in immunocompromised patients (such as those immunocompromised by diabetes, chemotherapy, radiation therapy, or infection with HIV).

ARESTIN should be used with caution in patients having a history or predisposition to oral candidiasis. The safety and effectiveness of ARESTIN have not been established for the treatment of periodontitis in patients with co-existent oral candidiasis.

Ear/Nose/Throat

The insertion of ARESTIN in periodontal pockets affected by acute abscess formation has not been studied and is not recommended.

ARESTIN has not been clinically tested for use in the regeneration of alveolar bone, either in preparation for or in conjunction with the placement of endosseous (dental) implants or in the treatment of failing implants.

Skin

Photosensitivity manifested by an exaggerated sunburn reaction has been observed in some individuals taking tetracyclines. Patients apt to be exposed to direct sunlight or ultraviolet light should be advised that this reaction can occur with tetracycline drugs, and treatment should be discontinued at the first evidence of skin erythema. Further sun exposure is to be avoided should any form of cutaneous rash occur.

As with the systemic administration of minocycline, hypersensitivity reactions are possible with ARESTIN (see the WARNINGS and PRECAUTIONS section: Hypersensitivity Reactions and Hypersensitivity Syndrome).

Carcinogenesis and Mutagenesis

Dietary administration of minocycline in long-term tumorigenicity studies in rats resulted in evidence of thyroid tumour production. Minocycline has also been found to produce thyroid hyperplasia in rats and dogs. In addition, there has been evidence of oncogenic activity in rats in studies with a related antibiotic, oxytetracycline (i.e., adrenal and pituitary tumours). Minocycline demonstrated no potential to cause genetic toxicity in a battery of *in vitro* and *in vivo* assays in animals.

The significance of these studies to human administration of ARESTIN is unknown.

Sexual Function and Reproduction

Minocycline, like other tetracyclines, may decrease the effectiveness of oral contraceptives. Women of childbearing potential should use an effective method of contraception when treated with minocycline for 3 weeks after treatment.

Fertility and general reproduction studies have provided evidence that minocycline impairs fertility in male rats.

ADVERSE REACTIONS

Adverse Drug Reaction Overview

The most frequently reported non-dental treatment emergent adverse events irrespective of causation in pivotal clinical trials with ARESTIN (minocycline hydrochloride), were headache, infection, flu syndrome and pain.

The most frequently reported dental treatment-emergent adverse events which were reported in pivotal trials, irrespective of causation, were dental pain (toothache, pain associated with teeth

and discomfort after dental procedures, periodontitis and gingivitis, tooth disorders (tooth fractures, problems with fillings and hot/cold sensitivity), tooth caries (root surface decay, recurrent decay and dental caries), stomatitis, dental infections.

Clinical Trial Adverse Drug Reactions

Because clinical trials are conducted under very specific conditions the adverse reaction rates observed in the clinical trials may not reflect the rates observed in practice and should not be compared to the rates in the clinical trials of another drug. Adverse drug reaction information from clinical trials is useful for identifying drug-related adverse events and for approximating rates.

Three major studies were conducted in 922 subjects to evaluate the safety and efficacy of ARESTIN. At baseline all subjects received SRP and ARESTIN, vehicle or nothing. ARESTIN or vehicle alone was re-administered twice during the 9-month observation period. Adverse events reported, irrespective of causation are presented in Table 1.

Table 1: Incidence of Adverse Events Reported by $\geq 1\%$ of ARESTIN Subjects. Protocols 103A, 103B, 104 Combined

Event	ARESTIN+SRP n=423(%)	Vehicle+SRP n=249(%)	SRP Alone n=250(%)
Body as a Whole			
Headache	10.4	13.7	9.2
Infection	8.0	10	8.4
Flu Syndrome	5.2	6.8	3.6
Pain	5.0	2.4	4
Accidental Injury	2.6	3.6	3.6
Mucous Membrane Disorder	3.5	1.6	2.4
Back Pain	2.8	2.8	0.8
Allergic Reaction	1.2	0.8	2.0
Abdominal Pain	1.2	0.8	0
Digestive			
Periodontitis	17	28.5	26.8
Tooth Disorder	13.0	16.5	13.2
Tooth Caries	12.1	13.3	10.4
Dental Pain	10.9	11.6	11.6
Gingivitis	10.6	10	8.4
Stomatitis	6.6	8	9.2
Infection Dental	4.3	4.4	4
Mouth Ulceration	5.9	3.6	1.6
Dyspepsia	4.0	0	2.4

Event	ARESTIN+SRP n=423(%)	Vehicle+SRP n=249(%)	SRP Alone n=250(%)
Leukoplakia of Mouth	2.4	1.2	2
Periodontal Abscess	1.7	2	1.6
Tongue Discolouration	1.7	0.4	0.8
Diarrhea	1.4	1.2	0
Musculoskeletal			
Myalgia	1.9	1.2	0.8
Arthralgia	1.2	1.2	0.8
Nervous			
Hypertension	2.8	2.0	0.8
Respiratory			
Pharyngitis	5.2	1.6	3.6
Rhinitis	2.4	2.8	1.2
Bronchitis	1.4	2.4	1.2
Sinusitis	1.7	2.8	0.4
Skin & Appendages			
Rash	1.2	0	1.2

Post-Market Adverse Drug Reactions

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of ARESTIN. Because these events were reported voluntarily from a population of unknown size, frequencies cannot be estimated accurately.

Hypersensitivity reactions: anaphylaxis, angioneurotic edema, urticaria, rash, swelling of the face and pruritus.

Abnormal Haematologic and Clinical Chemistry Findings

No clinical laboratory safety evaluations were performed in the three Phase 3 studies.

DRUG INTERACTIONS

Drug-Drug Interactions

Subgingival administration results in systemic blood levels which are 2 to 3 times lower than that found after oral administration. The potential for drug-drug interactions is considered low. However, the possibility that interactions could occur should not be ignored.

Because tetracyclines can decrease plasma prothrombin activity, they may potentiate the effects of oral anticoagulants. The low plasma concentrations associated with ARESTIN (minocycline hydrochloride) treatment have not been assessed for these effects.

As for other tetracyclines, there is demonstrable antagonism *in vitro* between minocycline and

either beta-lactam (e.g., penicillin, amoxicillin, cefaclor) or aminoglycoside (e.g., gentamycin, tobramycin) antibiotics. The clinical relevance of these findings to periodontal use of ARESTIN is unknown.

Concurrent use of methoxyflurane anaesthesia and tetracyclines has been reported to seriously impair renal function, leading in some cases to death.

Minocycline, like other tetracyclines, may decrease the effectiveness of oral contraceptives.

Drug-Food Interactions

Interactions with food have not been studied. Oral and other forms of minocycline, like other tetracyclines, can chelate with cations.

Drug-Herb Interactions

Interactions with herbs have not been established.

Drug-Laboratory Interactions

Interactions with laboratory tests have not been established.

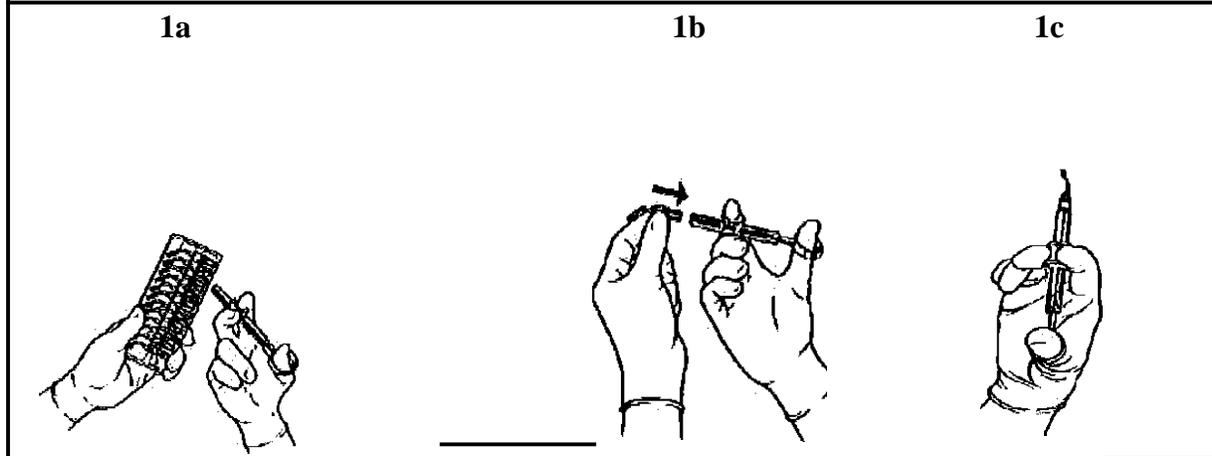
DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended dose is one cartridge of ARESTIN (minocycline hydrochloride), containing 1 mg minocycline and 3 mg of polymer carrier, administered subgingivally, per periodontal pocket greater than or equal to 5 mm as soon as possible after SRP. The total dose per patient varies with the number of pockets treated.

The maximum number of pockets treated in one visit during the clinical trials was 122 (122 ARESTIN cartridges, 122 mg minocycline). The mean dose administered, per visit, was 31 mg. In the two pivotal trials, probing depths were maintained for up to 9 months during which ARESTIN alone was reapplied twice; however, the trials did not provide evidence that reapplication of ARESTIN alone provided additional or incremental clinical benefit.

ARESTIN is provided as a dry powder, packaged in a unit dose cartridge, which is inserted into a cartridge handle to administer the product. The oral healthcare professional removes the disposable dispenser from its pouch, removes a cartridge and connects it to the handle mechanism as shown in Figure 1 below.

Figure 1: Removal of Cartridge from Package and Insertion onto Handle



The administration of ARESTIN does not require local anaesthesia. Professional subgingival administration is accomplished by inserting the tip of the unit dose cartridge to the base of the periodontal pocket and then pressing the thumb ring in the handle mechanism to expel the powder while gradually withdrawing the tip from the base of the pocket. The handle mechanism should be sterilized between patients. ARESTIN does not have to be removed, as it is bioresorbable, nor is an adhesive or dressing required.

Patients should be cautioned about foods touching the site of ARESTIN insertion and the need to delay tooth brushing and cleaning following treatment (see WARNINGS AND PRECAUTIONS section).

OVERDOSAGE

For management of a suspected drug overdose, contact your regional Poison Control Centre.

There have been no reports of overdose with the use of ARESTIN (minocycline hydrochloride) and such risks are limited due primarily to the method and route of its administration.

Overdose symptoms reported with oral use of minocycline hydrochloride include: dizziness, nausea, vomiting, abdominal pain, intestinal haemorrhage, hypotension, lethargy, coma, acidosis, and azotemia without a concomitant rise in creatinine.

Treatment: Dilute well with water or milk due to the possibility of esophageal ulceration. Antacids may relieve nausea and abdominal pain (e.g., calcium carbonate or lactate, milk of magnesia, aluminum hydroxide). Measures to reduce absorption such as induction of emesis or use of cathartic may be beneficial in certain cases.

ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

ARESTIN (minocycline hydrochloride) is a subgingival controlled-release product, containing the antibiotic minocycline hydrochloride incorporated into a bioresorbable polymer, poly (glycolide-co-dl-lactide) or PGLA, and it is intended for professional subgingival administration into periodontal pockets. Each unit dose cartridge delivers microspheres in powder form and contains minocycline hydrochloride equivalent to 1 mg minocycline free base in 3 mg of polymer.

Mechanism of Action

Minocycline hydrochloride is a semisynthetic derivative of tetracycline. It is bacteriostatic and exerts its antimicrobial activity by inhibiting bacterial protein synthesis. It has non-antibacterial, anti-inflammatory and other properties.

Periodontitis is a bacterial infection with immune-inflammatory components which destroys supporting tooth structures. A wide variety of bacterial pathogens are implicated and in part include *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia* (formerly known as *Bacteroides forsythus*), *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* among others.

Anaerobic bacterial species of *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, and *Fusobacterium* are susceptible to tetracyclines at concentrations of ≤ 4 mcg/mL *in vitro*.

In vivo the plaque biofilm environment is protective of bacteria necessitating higher inhibitory drug concentrations. Plaque breakup and debridement with SRP along with adjunctive ARESTIN are used to decrease PD.

Pharmacokinetics

Pharmacokinetic parameters were derived from a study of 18 subjects with moderate to advanced chronic periodontitis who, following full-mouth SRP, were treated with ARESTIN at a minimum of 30 sites (unit dose of 1 mg minocycline per site) on at least 8 teeth with PD of ≥ 5 mm. The mean minocycline dose per patient was 46 mg, and the doses ranged from 25 to 112 mg. Serum and saliva data from this study normalized per unit 1 mg dose of minocycline are displayed in Table 2. The mean patient C_{max} irrespective of dose was 0.216 mcg/mL in serum and 254 mcg/mL in saliva.

Table 2: Pharmacokinetic Parameters of Minocycline after Subgingival Administration of ARESTIN*

PK Parameter	Biological Fluid Sampled	
	Serum Data Mean (%CV) (n=18)	Saliva Data Mean (%CV) (n=13)
AUC _{0→T} dose** (mcg·h/mL)	0.139 (40.0)	17.5 (45.3)
AUC ₀₀ /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 _{el} (1/h)	0.0322 (33.2)	0.0181 (40.2)
Half-life (h)	23.8 (34.5)	44.7 (42.9)
CL/F(L/h)	7.12 (51.8)	Not calculated
V _{AREA} /F(L)	223 (38.7)	Not calculated

*One treatment with ARESTIN to each qualifying pocket (1 mg minocycline/pocket; mean number pockets treated per patient 46 (range 25-112).

**Values reported are not the observed values, but are dose adjusted (normalized) to a single dose, to account for the different number of pockets treated for each patient.

Serum data from the above study, dose adjusted (normalized) to a single 1 mg minocycline dose to account for the different number of pockets treated for each patient, was compared to serum data for a single oral minocycline dose of 100 mg and these results are shown in Table 3.

Table 3: Mean Serum Pharmacokinetic Estimates: ARESTIN vs Minocycline 100 mg Orally

Parameter	Treatment with Minocycline	
	ARESTIN administered at various doses depending on the number of pockets (normalized to a single 1 mg dose)	minocycline single oral dose of 100 mg
Reference	Study 105	Saivin & Houin Clin Pharmacokinetics 1988, 15:355
AUC ₀₀ /dose (mcg·h/mL)	0.169	31.6
C _{max} /dose (mcg/mL)	0.00488	1.6
T _{max} (h)	4.83	1.9
Half-life (h)	23.8	18.4

Absorption: In the study summarized in Table 2, mean dose normalized saliva AUC and C_{max} were found to be approximately 125 and 1000 times higher than those of serum parameters respectively. The rate and extent of absorption of minocycline from this study based on C_{max} and AUC_{0-8} respectively are estimated to be 3 and 2 times lower than would be expected following an equivalent oral (systemic) minocycline dose.

Distribution: Minocycline's high degree of lipophilicity explains its wide distribution in all the body tissues. Plasma protein binding of minocycline ranges from 70% to 80%. The volume of distribution ranges from 80 L to 115 L.

Metabolism: Minocycline is subject to biotransformation in the liver. Three microbiologically inactive metabolites have been found in urine and faeces, the main metabolite being 9-hydroxy-minocycline, and the two others resulting from demethylation of the parent compound in the 4 or 9 positions.

Excretion: Elimination of unchanged minocycline in the urine represents 8 to 12% of the oral dose and corresponds to a renal clearance of 0.54 L/h. Faecal elimination of the parent compound represents 20 to 35% of the dose, the rest being eliminated as metabolites either in the urine or in the faeces. Total clearance of minocycline ranges from 33.6 L/h to 5.7 L/h. The elimination half-life of minocycline after oral dosing is reported to be between 13.5 and 18.4 hours and after IV dosing, between 12.6 and 16 hours.

Polymer and Gingival Crevicular Fluid (GCF) Concentration: The polymer microspheres are hydrophilic and coalesce within the pocket forming a honeycomb structure which slowly releases minocycline to the GCF. The polymer microspheres adhere to each other and to subgingival tissues when in contact with crevicular fluid. The polymer is bioresorbed within a month converting to its lactic acid and glycolic acid components. High mean minocycline concentrations were recorded in GCF within periodontal pockets following single doses of ARESTIN in 10 patients (n=21-24 periodontal pockets; 1 mg minocycline per periodontal pocket) decreasing from 562 mcg/mL at 3 days to 7 mcg/mL by 2 weeks and 0.5 mcg/mL by 28 days.

STORAGE AND STABILITY

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F). Avoid exposure to excessive heat.

DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING

ARESTIN (minocycline hydrochloride) is supplied in single dose cartridges equivalent to 1 mg (as minocycline base). 12 cartridges are packaged in one tray with desiccant in a heat-sealed foil laminate resealable pouch. Each cartridge contains 4 mg of powder made up of minocycline hydrochloride and poly (glycolide-co-DL-lactide), PGLA. There is one pouch (total of 12 units) or two pouches (total of 24 units) in each box. Each unit dose cartridge contains the product identifier "OP-1".

PART II: SCIENTIFIC INFORMATION

PHARMACEUTICAL INFORMATION

Drug Substance

Common name: minocycline hydrochloride

Chemical name:

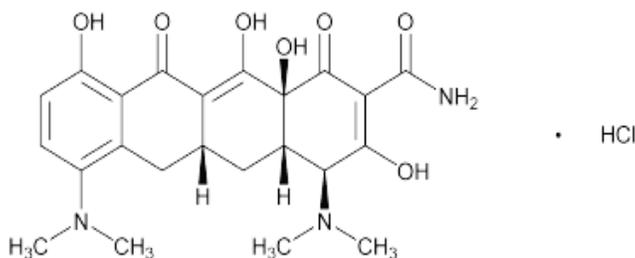
7-dimethylamino-6-demethyl-6-deoxytetracycline hydrochloride

2-Naphthacencarboxamide, 4,7-bis(dimethylamino) 1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,10,-12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-, monohydrochloride, [4S-(4 α ,4 α ,5 α ,12 α)]-

4,7-Bis(dimethylamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3,10,-12,12a-tetrahydroxy-1,11-dioxo-,2-naphthacene-carboxamide monohydrochloride

Molecular formula and molecular mass: C₂₃H₂₇N₃O₇HCl, 493.94

Structural formula:



Physicochemical properties: Minocycline hydrochloride is a yellow crystalline powder that is essentially odourless and has a somewhat bitter taste.

Solubilities in common solvents: Minocycline hydrochloride is soluble in water and dissolves in aqueous solutions of alkali hydroxides and carbonates. Minocycline hydrochloride has the following solubilities in organic solvents:

Table 4: Solubility of Minocycline in Various Solvents

Solvent	Minocycline Solubility (mg/mL at 25° C)
Methanol	14
Absolute Ethanol	42
1-Octanol	0.5
Acetone	0.6
Ethyl Acetate	0.3
Chloroform	0.13

pH and pKa values:

pH=3.9

pKa₁=2.8 (tricarbonylmethane moiety)

pKa₂=5.0 (7-dimethylammonium moiety)

pKa₃=7.8 (phenolic diketone moiety)

pKa₄=9.5 (4-dimethylammonium moiety)

Thermal properties: Minocycline hydrochloride loses its water of hydration between 75° to 150°C. Decomposition begins at approximately 177° to 181°C.

Hygroscopicity: Minocycline hydrochloride readily associates with two moles of water even at low relative humidities. However, once the dihydrate (6.8% water) is formed, further hydration at room temperature is negligible unless the material is exposed to conditions close to 100% RH.

Partition coefficient:

0.051 at pH 3.9 (octanol/aqueous buffer)

1.11 at pH 5.6 (octanol/aqueous buffer)

1.48 at pH 6.6 (octanol/aqueous buffer)

0.36 at pH 8.5 (octanol/aqueous buffer)

Non-Medicinal Ingredient

PGLA [poly (glycolide-co-dl-lactide)]:

ARESTIN (minocycline hydrochloride) delivers a sustained release of minocycline for 14 days. *In vitro* studies have shown that approximately 90% of the polymer is hydrolyzed within 50 days of application. The polymer is bioresorbable so there is no need to remove the product.

CLINICAL TRIALS

The efficacy of ARESTIN (minocycline hydrochloride) as an adjunct to SRP in reducing PD in adults with chronic moderate to advanced periodontitis (American Dental Association Class 3 and 4) was demonstrated principally in 3 clinical trials conducted in the US. Two were pivotal, controlled, 9-month trials (103A and 103B) with identical protocols. The third (104) was a single-arm, uncontrolled, open, 12-month study.

Study demographics and trial designs are summarized in Table 5.

Table 5: Summary of Patient Demographics for Clinical Trials

Study#	Trial Design	Dosage, Route of Administration and Duration	Study Subjects	Mean Age (Range)	Gender
103A	multicentre, randomized, single-blind, evaluator-blind, parallel, vehicle-controlled, 3-arm studies	SRP to all teeth at baseline; subgingival adjunctive treatments at baseline and at 3 & 6 months to pockets ≥ 5 mm. Possible doses of 4-168 mg minocycline (ARESTIN) per treatment.	368	48.1 (29-77)	203M/165F
103B			380	47.9 (29-79)	207M/173F
104			173	48.8 (29-78)	92M/81F

Severity of periodontal disease was moderate in 61% of patients and advanced in 39% of patients. Subjects in pivotal trials received at baseline one of three treatments: (1) ARESTIN+SRP, (2) Vehicle (bioresorbable polymer, PGLA)+SRP, and (3) SRP alone. Retreatment with ARESTIN or vehicle alone occurred at 3 and 6 months after initial treatment. Any new site with PD ≥ 5 mm also received treatment but was assessed separately. To qualify for the study, patients were required to have four teeth with periodontal pockets of 6-9 mm that bled on probing. However, adjunctive treatment was administered to all sites with mean probing depths of 5 mm. Third molars were not included. Patients studied were in good general health. Patients with poor glycemic control or active infectious diseases were excluded from the studies.

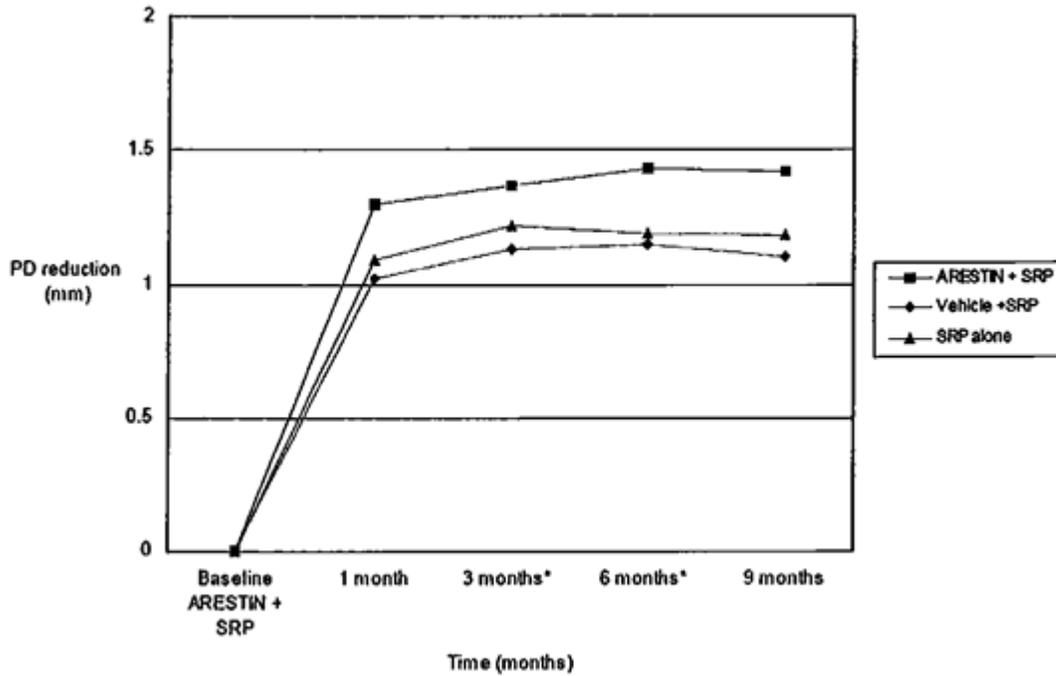
Study Results

Pivotal Trials

The primary variable in the 2 pivotal trials was PD reduction. Their integrated results (averages of patient means) are expressed in Figure 2 and with more details in Table 6. Patients treated with ARESTIN were found to have statistically significantly greater probing PD reduction compared to those treated with SRP alone or with vehicle at all post baseline observation times.

In these two pivotal studies, an average of 31 (5-108), 31.7 (4-137) and 29.5 (5-114) sites were treated at baseline in the ARESTIN+SRP group, Vehicle+SRP group and SRP alone group, respectively. Table 6 details integrated data for the 2 pivotal trials from the 3 treatment groups over time.

Figure 2: Integrated Mean Patient PD Reduction from Baseline in Pivotal Trials 103A & 103B



*ARESTIN alone or vehicle alone re-administered at the 3 month and 6 month visits.

Table 6: Integrated Patient Mean PD Reduction Results from Baseline in 2 Pivotal Trials

Time after Baseline Treatment	ARESTIN+SRP (n=249)	Vehicle+SRP (n=249)	SRP Alone (n=250)
	ITT patient mean PD at baseline (min±SD)		
	5.84 (0.43)	5.86 (0.51)	5.83 (0.44)
	ITT patient mean PD reduction from baseline (min±SD)		
Month 1	1.30 (0.69)	1.02 (0.64)	1.09 (0.66)
Month 3	1.37 (0.73)	1.13 (0.66)	1.22 (0.72)
Month 6	1.43 (0.77)	1.15 (0.73)	1.19 (0.76)
Month 9	1.42 (0.82)	1.10 (0.78)	1.18 (0.81)

PD reduction from baseline (ITT analysis): ARESTIN+SRP versus vehicle+SRP or SRP alone was statistically significant at all-time points (ANOVA $p \leq 0.01$)

Table 7 shows the comparative PD changes for ARESTIN+SRP versus SRP alone for all pockets treated at baseline in trials 103A and 103B. ARESTIN+SRP resulted in a greater percentage of pockets showing a change of PD ≥ 2 mm and ≥ 3 mm compared to SRP alone at 3, 6 and 9 months after baseline treatment.

Table 7: Percent of Periodontal Pockets by Level of PD Reductions in Pivotal Trials 103A & B

PD Reduction	ARESTIN+SRP (n=7713)			SRP (n=7365)		
	3 months	6 months	9 months	3 months	6 months	9 months
<0 mm	6.1	6.7	7.7	6.8	7.9	9.4
≥0 and <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
≥3mm	14	15.8	16.2	12.1	12.8	13.2

Table 8 shows that PD reduction tended to be greater the larger the PD at baseline and ARESTIN+SRP was superior to either vehicle+SRP or SRP alone 9 months following baseline.

Table 8: Mean Patient PD Reduction from BL at Month 9 for Patients with Mean BL PD ≥ 5 mm, ≥ 6 mm and ≥ 7 mm - Pivotal Studies (ITT)

Patient's Mean BL PD	Change from BL at Month 9	Treatment Group			Treatment Comparison <i>p</i> values ¹ ARESTIN+SRP vs	
		ARESTIN+SRP	Vehicle+SRP	SRP Alone	Vehicle+SRP	SRP Alone
≥5 mm	N	249	249	250	<0.001	<0.001
	Mean (SD)	1.42 (0.82)	1.10 (0.78)	1.18 (0.81)		
≥6 mm	N	82	86	59	<0.001	0.002
	Mean (SD)	1.53 (0.89)	1.09 (0.88)	1.09 (0.86)		
≥7 mm	N	5	8	6	0.024	0.060
	Mean (SD)	2.28 (0.83)	0.70 (0.76)	1.30 (0.87)		

¹ *P*-value from ANCOVA for testing the null hypothesis that the response is equal between the two treatment groups. Note: Baseline (BL) treatment sites are those sites that first qualified for treatment at the BL visit, prior to randomization. Missing responses were imputed using LOCF or WOCF rules.

Smoking status, age or history of cardiac disease did not impact on the ability of ARESTIN+SRP to provide greater PD reduction than Vehicle+SRP or SRP alone. Table 9 shows results at 9 months. No differences were observed relating to gender or race.

Table 9: Mean Patient PD Reduction \pm SE (mm) in Subpopulations, Studies 103A and 103B Combined

Population	ARESTIN+SRP	Vehicle+SRP	SRP Alone
Smokers	N=90 1.24 \pm 0.09**	N=90 0.98 \pm 0.07	N=91 0.96 \pm 0.09
Non-smokers	N=159 1.53 \pm 0.06**	N=159 1.17 \pm 0.07	N=159 1.31 \pm 0.06
>50 Years Old	N=107 1.42 \pm 0.08**	N=81 0.92 \pm 0.08	N=83 1.07 \pm 0.09
\leq 50 Years Old	N=142 1.43 \pm 0.07*	N=168 1.19 \pm 0.06	N=167 1.24 \pm 0.06
Patients with CV Disease	N=36 1.56 \pm 0.14**	N=29 1.06 \pm 0.14	N=36 0.99 \pm 0.13
Patients without CV Disease	N=213 1.40 \pm 0.06**	N=220 1.11 \pm 0.05	N=214 1.22 \pm 0.06

*ARESTIN+SRP versus SRP alone $p \leq 0.05$; **ARESTIN+SRP versus SRP alone $p \leq 0.001$

Table 10 demonstrates a consistently higher incidence of PD reduction of ≥ 2 mm at individual sites within all subjects including smokers at 1 and 3 and 9 months following a single ARESTIN administration with SRP. These data demonstrate a higher likelihood or incidence for clinically relevant changes in PD ≥ 2 mm with adjunctive ARESTIN treatment relative to SRP alone. The early intergroup PD reduction differences observed at 1 and/or 3 months with adjunctive ARESTIN+SRP versus SRP alone are used as a basis to support clinical relevance of the findings.

The pivotal trials did not provide evidence that re-administration of ARESTIN alone at 3 and 6 months provided additional benefits compared to controls. Qualitative or quantitative changes in plaque microorganisms were not demonstrated in periodontitis patients in pivotal trials. Other conventional clinical measures of treatment success in addition to PD reduction were also evaluated in the pivotal trials. Bleeding on probing was reduced and clinical attachment levels were increased following baseline treatments but no consistent intergroup differences were noted.

Table 10: Percent of Periodontal Pockets with PD Reduction ≥ 2 mm at 1, 3 and 9 Months: ARESTIN+SRP versus SRP Alone

Patient Group	Baseline PD ≥ 5 mm		Baseline PD ≥ 6 mm	
	ARESTIN+SRP	SRP Alone	ARESTIN+SRP	SRP Alone
Month 1				
All Patients (%)	2981/7713 (39%)	2308/7365 (31%)	1624/3869 (42%)	1239/3571 (35%)
Smokers (%)	1057/3310 (32%)	797/3054 (26%)	534/1557 (34%)	392/1411 (28%)
	P=0.0004		P=0.0037	
Month 3				
All Patients (%)	3317/7713 (43%)	2713/7365 (37%)	1825/3869 (47%)	1508/3571 (42%)
Smokers (%)	1182/3310 (36%)	932/3054 (31%)	608/1557 (39%)	487/1411 (35%)
	P=0.0228		P=0.0714	
Month 9				
All Patients (%)	3408/7713 (44%)	2738/7365 (37%)	1943/3869 (50%)	1537/3571 (43%)
Smokers (%)	1172/3310 (35%)	882/3054 (29%)	647/1557 (42%)	480/1411 (34%)
	P=0.0014		P=0.0019	

Statistical comparisons are based upon sequential multivariate logistic regression models for correlated data (periodontal pockets within patient), where *p*-values represent treatment effect after adjustment for smoking status, baseline probing depth, and age. *P*-value refers to comparison between ARESTIN+SRP versus SRP alone.

Supportive Study

A third, uncontrolled study was conducted over an observation period of 12 months. The results of this study are consistent with the results of the 2 pivotal trials described above. In the non-comparative study, at 12 months, the mean PD reduction for ARESTIN+SRP was 1.79 mm.

DETAILED PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Antimicrobial: Like other tetracyclines, minocycline inhibits bacterial protein synthesis by binding the 30S ribosomal subunit. The binding to the ribosome is reversible, explaining the bacteriostatic nature of these compounds. This binding blocks the association of the aminoacyl transfer RNA to the acceptor site on the messenger RNA-ribosome complex, thus preventing the addition of new amino acids into the growing peptide chain. Like other tetracyclines minocycline enters the outer membrane of gram-negative bacteria by passive diffusion through porin channels OmpF and OmpC, probably as positively charged molecules associated with magnesium. Once in the periplasmic space, the complex dissociates and minocycline enters the inner membrane by diffusion (minocycline is lipophilic). Similarly, the lipophilic form enters the cytoplasmic space of gram-positive bacteria driven by a process dependent on the change in pH.

Periodontitis is a bacterial infection with immuno-inflammatory components which destroys supporting tooth structures. A wide variety of bacterial pathogens are implicated and in part include *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* among others. *In vitro* susceptibility testing has demonstrated minimum inhibitory concentrations against tetracyclines of ≤ 4 mcg/mL for species of *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas* and *Fusobacterium*. These MIC values increase significantly in bacterial biofilm.

Non-antimicrobial: Periodontal disease is characterized by a breakdown of connective tissue and bone loss caused by resorption. Minocycline HCl and other tetracyclines have been shown to retard pathologic connective tissue breakdown, including bone loss, when administered either orally, or when applied directly to the molar teeth of rats. For example, minocycline HCl (10 mg/kg/day, administered orally for 21 days) ameliorated the elevations of collagenase, gelatinase, elastase, and β -glucuronidase in the gingiva and skin of diabetic rats and in the gingiva of rats challenged with bacterial endotoxin, while 0.2% minocycline HCl significantly reduced root caries and bone loss when applied to the molar teeth of rats for nine weeks. Minocycline, given orally in a dose of 20 mg daily for 21 days, also increased protein synthesis and secretions in periodontal ligament fibroblasts and increased collagen synthesis in osteoblasts of streptozotocin-induced diabetic rats. Minocycline HCl and other tetracyclines inhibit the breakdown of connective tissue because they inhibit the activity of matrix metalloproteinase (MMP) collagenase.

One study has explored the potential non-antimicrobial effects of ARESTIN on host biomarkers of tissue breakdown. Local levels of catabolic host markers in 48 chronic periodontitis patients treated with either ARESTIN+SRP or vehicle (PGLA)+SRP were monitored. The investigators also included 8 periodontally healthy subjects as negative controls. Accordingly, gingival crevicular fluid (i.e., a serum-like exudate that diffuses from the periodontal tissues and bathes the periodontal pocket) was sampled using absorbent paper strips (8 sites per patient) and analyzed using ELISA techniques for two host biomarkers. These were pyridinoline cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP) which is a bone-specific collagen degradation product, and interleukin-1 beta (IL-1) which is a potent bone-resorptive cytokine. The results indicated that gingival crevicular fluid levels of ICTP and IL-1 are related to baseline clinical observations. Cross-sectionally, deep sites had significantly ($p < 0.001$) higher ICTP and IL-1 levels as compared to shallow sites. In addition, healthy subjects had significantly lower levels ($p < 0.001$) at baseline as compared to periodontitis subjects. Significant ($p < 0.05$) reductions in ICTP and IL-1 were observed at 1 month for periodontitis patients treated with ARESTIN+SRP as compared to patients treated with the adjunctive vehicle. In addition, the ARESTIN+SRP group had significantly ($p < 0.02$) lower crevicular fluid levels of IL-1 when compared to the vehicle+SRP group at 1 month. These data suggested that local delivery of minocycline via ARESTIN may inhibit local collagen breakdown and inflammatory responses in patients with chronic periodontitis.

Animal Pharmacology

Blood levels produced following oral dosing of minocycline hydrochloride to various animals species were:

- 21 mg/L at steady state in monkeys administered 30 mg/kg
- 6.5 mg/L at 3 hours post-dose in rats given a single 25 mg/kg dose.

Minocycline hydrochloride was extensively distributed to all tissues examined in ¹⁴C-labelled drug studies in dogs.

MICROBIOLOGY

In Vitro Antimicrobial Activity

Periodontitis is a bacterial infection caused mainly by the growth of anaerobes or fastidious bacteria. These include *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eikenella corrodens* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* among others.

Minocycline is capable of inhibiting dental pathogens. The following are reported MIC₉₀ ranges (mcg/mL) of minocycline against common dental pathogens:

<i>Porphyromonas gingivalis</i> (n=13)	0.31-1.58
<i>Prevotella intermedia</i> (n=10)	0.31-0.79
<i>Treponema denticola</i> (n=2)	0.063-0.125
<i>Fusobacterium nucleatum</i> (n=19)	0.31-0.79
<i>Eikenella corrodens</i> (n=2)	1.58
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (n=16)	0.125-3.11

The *in vivo* biofilm environment, such as that of dental plaque, is highly protective of bacteria and 1000-1500 fold MIC increases have been reported *in vitro*. In addition, after SRP alone, *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, and *Tannerella forsythia*, labelled as "red complex organisms", have been reported to be significantly decreased relative to many other organisms amongst the 40 common bacterial species evaluated in dental plaque samples taken from the subgingival periodontal pockets of subjects with periodontal disease. These microbial changes due to SRP alone were accompanied by a significant decrease in full-mouth mean PD and attachment level.

Antimicrobial Resistance

The emergence of minocycline-resistant bacteria in single site plaque and gastrointestinal samples was studied in subjects before and after treatment with ARESTIN. There was a slight increase in the numbers of minocycline-resistant bacteria at plaque site at the end of the 9-month study period, and gastrointestinal tract at the end of 56-day period. An overgrowth of *Candida albicans* or *Staphylococcus aureus* was also seen in the gastrointestinal samples. However, the number of subjects studied was small, and the clinical significance of these findings is not known.

***In Vivo* Antimicrobial Activity**

In a multicentre, single-blinded, randomized, 30-day clinical trial, the effect of adjunctive treatment with ARESTIN on the subgingival flora in patients with moderate to advanced periodontitis was compared with the control of SRP alone. Five non-adjacent, interproximal, periodontal pockets with probing depth of ≥ 5 mm at baseline were sampled from each patient. Microbiological assessment was made by DNA probe technique.

Care is needed in interpreting such data since DNA analysis techniques measure DNA content and do not differentiate between dead or living bacteria. In addition, the number of bacteria may be influenced by plaque sampling methodology. Tables 11 and 12 show the results for the sum of the three red complex bacteria.

Table 11: Red Complex Bacteria Numbers; Reduction from Baseline

Treatment Group	N	Baseline Value (X10 ¹ Bacteria)	Mean Change (X10 ¹ Bacteria)	p-value
ARESTIN+SRP	62	18.9	9.4	0.002 ¹
SRP Alone	65	19.3	5.1	

N is the number of subjects with observations at both Baseline and 30 days.

¹ARESTIN+SRP versus SRP Alone by ANCOVA Log10 transformed red complex bacteria numbers.

Bacterial number: Sum of numbers of red complex bacteria.

Table 12: Red Complex Bacteria Proportion; Reduction from Baseline

Treatment Group	N	Baseline Value (%)	Mean Change	p-value
ARESTIN+SRP	62	13.45	6.49	0.0005 ¹
SRP Alone	65	15.11	5.03	

N is the number of subjects with observations at both Baseline and 30 days.

¹ARESTIN+SRP versus SRP Alone by ANCOVA of Log10 transformed red complex bacteria proportions.

Bacterial Proportion: Sum of red complex bacteria as a percentage of the total 140 common dental bacteria analyzed.

TOXICOLOGY

Minocycline hydrochloride has been tested in acute experiments in mice and rats, sub-chronic and chronic experiments in rats and dogs following oral and parenteral routes of administration.

The LD of intravenous and intraperitoneal injections of minocycline in mice was 95 mg/kg and 280 mg/kg, respectively. The oral LD50 in mice was 3100 mg/kg.

Minocycline hydrochloride has been given orally each day to dogs for 6 months at doses of 0, 4, 20 and 60 mg/kg/day (100/mg/kg/day for the first month) equally divided each day. At 20 mg/kg/day, there were no apparent drug-related findings except yellow discoloration of the

skeleton and teeth in some animals, occasional emesis and black discolouration of the thyroid gland. At a dose of 4 mg/kg/day, there were no drug-related findings during the 6-month period, with the exception of discolouration of the thyroid gland and possibly some yellowing of the bones. Peak serum drug concentrations ranging from 8.5 to 100 mg/L were obtained with 60 and 100 mg/kg/day doses, 2.1 to 9.7 mg/L with the 20 mg/kg/day dose and 0.4 to 1.5 mg/L with the 4 mg/kg/day dose.

Minocycline hydrochloride was also given intravenously to dogs at doses of 5, 10, 20 and 40 mg/kg/day, a very similar dose range to that of the oral study, but administered for 1 month. Untoward findings such as body weight loss, reduced food consumption, erythema of the skin and of visible mucous membranes of varying duration, intensity and incidence, were associated primarily with the high dose (40 mg/kg/day). These findings were similar, except for erythema, to those obtained after the same dose of tetracycline. These drug-related findings with minocycline hydrochloride were associated with serum concentrations of 95 mg/L, three times those found with tetracycline (31 mg/L). Dogs that received 5, 10 and 20 mg/kg/day intravenously gave serum concentrations of 4, 12 and 38 mg/L, respectively, and were found essentially to be without toxicity. These serum values are in considerable excess of those necessary for therapeutic effectiveness in man. In these experiments, minocycline hydrochloride appeared to be tolerated as well intravenously as it was orally.

Similar results were found following chronic oral administration of minocycline hydrochloride to rats for one year.

These animals were given a drug diet containing 0.008, 0.04, 0.2 and 1.0% minocycline hydrochloride, which corresponded to ranges of 4.4 to 8.5, 21.3 to 44.0, 108 to 122 and 593 to 812 mg/kg/day drug intake; these doses gave early morning plasma drug concentrations of 0.07 to 0.16, 0.36 to 0.51, 2.9 to 6.5 and 17 to 50 mg/L respectively. With the exception of the discolouration of the teeth (dose 0.04% drug diet or greater), femur and thyroid gland, there were no significant drug-related signs of toxicity at doses less than 1% drug diet.

As with other tetracyclines, minocycline hydrochloride has been found to produce discolouration of the thyroid gland in the rat, dog, monkey and human but not in the mouse. There was no evidence, however, from these investigations that thyroid function or bone growth was affected. A 23-month carcinogenicity study in the rat has shown that minocycline hydrochloride was not carcinogenic and that the black pigment in the thyroid gland did not cause neoplastic changes.

Biopsy specimens of thyroid tissue following the administration of minocycline and tetracyclines to man revealed an intraepithelial lipofuscin deposition of both drugs, considered to be within normal variation. Thyroid function studies in man displayed a decrease within the normal range of thyroxine, indicating a tendency toward relative hypothyroidism.

Other than the tooth and bone discolouration that also occurs with other tetracyclines and the thyroid pigmentation seen in rats, dogs and monkeys, toxic effects of minocycline hydrochloride were observed only where serum concentrations were in excess of the therapeutic concentrations. It is concluded from the chronic safety evaluation studies that minocycline hydrochloride has a good margin of safety between therapeutic blood concentrations and concentrations producing

toxic effects.

Reproduction studies performed in rats, rabbits and dogs have shown, as with other tetracyclines in animal studies, that minocycline crosses the placenta, is found in fetal tissues and can produce toxic effects on the developing embryo, fetus or neonate when present in sufficient amounts.

The effects observed on the conceptus in rats and rabbits ranged from a low incidence of slight retardation of ossification and slight angulation of ribs at oral doses of 70 mg/kg/day in rats and 25 mg/kg/day in rabbits during pregnancy, to more extensive retardation of ossification and generalized morphologic changes and death at doses of 150 mg/kg/day and higher in the rat fetus. On other experiments, no deleterious effects were reported in rats or rabbits with oral doses as high as 100 and 75 mg/kg/day respectively. No adverse effects due to minocycline hydrochloride were seen in the newborn of 2 dogs given 20 mg/kg in 2 equally divided daily doses from days 35 to 62 of pregnancy.

Table 13 summarizes other recent toxicology studies conducted to confirm the safety of ARESTIN (minocycline hydrochloride).

Table 13: Overview of Toxicity Studies

Study	Species: Strain	Route and Dose/Concentration (mg/kg)	Result (Dose in mg/kg)
Special Toxicity (ARESTIN)			
Dermal Sensitization	Guinea Pig Hartley	Topical 25% (minocycline free base) used for induction, booster and challenge doses	No contact sensitization at 4 or 48 hours
Local Tolerance	Dog	Topical application to gingiva <ul style="list-style-type: none"> • 37.5 mg/site (minocycline free base) • Two sites/dog, one abraded, one intact • Application to each site daily for 5 days 	<ul style="list-style-type: none"> • No difference between healing time in abraded and intact sites • No differences in gingival reaction among control, abraded and intact sites
Genotoxicity (minocycline)			
AA13KR502.BTL Bacterial Reverse Mutation Assay	<i>Salmonella</i> <i>typhimurium</i> strains TA98, TA100, TA1535 and TA1537 and <i>Escherichia coli</i> strain WP2uvrA	<i>In vitro</i> 0.025- 7.5 mcg/plate	<ul style="list-style-type: none"> • Cytotoxicity at ≥2.5 mcg per plate • No dose-dependent increase in revertant colony counts with or without activation

Study	Species: Strain	Route and Dose/Concentration (mg/kg)	Result (Dose in mg/kg)
AA13KR704.BIL <i>In Vitro</i> Mammalian Cell Gene Mutation Test	L5178Y cells Clone 3.7.2C	<i>In vitro</i> 5-40 mcg/plate	<ul style="list-style-type: none"> • Cytotoxicity at ≥ 15 mcg per plate • No dose-dependent changes in mutations with or without activation
AA13KR331.BTL <i>In Vitro</i> Mammalian Chromosome Aberration Test	CHO-K1, cells	<i>In vitro</i> 75-750 mcg/plate	<ul style="list-style-type: none"> • Cytotoxicity at ≥ 1500 mcg/mL non-activated, 4 hr; 500 mcg/mL activated, 4 hr; 50 mcg/mL non-activated, 20 hr • No dose-dependent increase in aberrations
AA13KR123.BTL Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test	ICR Mouse	IP 32-125	<ul style="list-style-type: none"> • Mortality in males and females ≥ 250 • No dose-dependent increases in micronucleated polychromatic erythrocytes

REFERENCES

1. Baker PJ, Evans RT, Slots J, Genco RJ. Susceptibility of human oral anaerobic bacteria to antibiotics suitable for topical use. *J Clin Periodontol*. 1985 Mar;12(3):201-8.
2. Bonito AJ, Lohr KN, Lux L, Sutton S, Jackman A, Whitener L, Evensen C. Effectiveness of antimicrobial adjuncts to scaling and root-planing therapy for periodontitis. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2004 Jan;(88)1-4.
3. Bonito AJ, Lux L, Lohr KN. Impact of local adjuncts to scaling and root planing in periodontal disease therapy: a systematic review. *J Periodontol*. 2005 Aug;76(8):1227-36.
4. Dean JW, Branch-Mays GL, Hart TC, Reinhardt RA, Shapiro B, Santucci EA et al. Topically applied minocycline microspheres: why it works. *Compend Contin Educ Dent*. 2003 Apr;24(4):247-57.
5. Drisko CH. Non-surgical pocket therapy: pharmacotherapeutics. *Ann Periodontol*. 1996 Nov;1(1):491-566.
6. Goldstein EJ, Nesbit CA, Citron DM. Comparative *in vitro* activities of azithromycin, Bay y 3118, levofloxacin, sparfloxacin, and 11 other oral antimicrobial agents against 194 aerobic and anaerobic bite wound isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995 May;39:1097-1100.
7. Henderson RJ, Boyens JV, Holborow DW, Pack AR. Scaling and root-planing treatment with adjunctive subgingival minocycline. A clinical pilot study over six months, of sites adjacent to and remote from the antibiotic application. *J Int Acad Periodontol*. 2002 Jul;4(3):77-87.
8. Larsen T, Fiehn NE. Development of resistance to metronidazole and minocycline *in vitro*. *J Clin Periodontol*. 1997 Apr;24(4):254-9.
9. Lessem J, Hanlon A. A post-marketing study of 2805 patients treated for periodontal disease with Arestin. *J Int Acad Periodontol*. 2004 Oct;6(4 Suppl):150-3.
10. Loesche WJ, Lopatin DE, Stoll J, van Poperin N, Hujoel PP. Comparison of various detection methods for periodontopathic bacteria: can culture be considered the primary reference standard? *J Clin Microbiol*. 1992 Feb;30(2): 418-426.
11. MacDonald H, Kelly RG, Allen ES, Noble JF, Kanegis LA. Pharmacokinetic studies on minocycline in man. *Clin Pharmacol Ther*. 1973 Sep-Oct;14(5):852-861.
12. Meinberg TA, Barnes CM, Dunning DG, Reinhardt RA. Comparison of conventional periodontal maintenance versus scaling and root planing with subgingival minocycline. *J Periodontol*. 2002 Feb;73(2):167-72.

13. Miller RA, Brady JM, Cutright DE. Degradation rates of oral resorbable implants (polylactates and polyglycolates): rate modification with changes in PLA/PGA copolymer ratios. *J Biomed Mater Res.* 1977 Sep;11(5):711-9.
14. NCCLS (now Clinical and Laboratory Standards Institute). Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria; approved standard-sixth edition. Reference# M11-A6, ISBN 1-56238-517-8. ISSN 0273-3099.
15. Oringer RJ, Research, Science, and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. Modulation of the host response in periodontal therapy. *J Periodontol.* 2002 Apr;73(4):460-70.
16. Oringer RJ, Al-Shammari KF, Aldredge WA, Iancono VJ, Eber RM, Wang HL et al. Effect of locally delivered minocycline microspheres on markers of bone resorption. *J Periodontol.* 2002 Aug;73(8):835-42.
17. Papapanou PN, Madianos PN, Dahlén G, Sandros J. "Checkerboard" versus culture: a comparison between two methods for identification of subgingival microbiota. *Eur J Oral Sci.* 1997 Oct;105(5 Pt 1):389-96.
18. Paquette DW, Hanlon A, Lessem J, Williams RC. Clinical relevance of adjunctive minocycline microspheres in patients with chronic periodontitis: secondary analysis of a phase 3 trial. *J Periodontol.* 2004 Apr;75(4):531-6.
19. Paquette D, Oringer R, Lessem J, Offenbacher S, Genco R, Persson GR et al. Locally delivered minocycline microspheres for the treatment of periodontitis in smokers. *J Clin Periodontol.* 2003 Sep;30(9):787-94.
20. Saivin S, Houin G. Clinical pharmacokinetics of doxycycline and minocycline. *Clin Pharmacokinet.* 1988 Dec;15(6):355-66.
21. Sbordone L, Ramaglia L, Gulletta E, Iacono V. Recolonization of the subgingival microflora after scaling and root planing in human periodontitis. *J Periodontol.* 1990 Sep;61(9):579-84.
22. Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol* 2000. 2002;28:12-55.
23. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol.* 1998 Feb;25(2):134-44.
24. Socransky SS, Smith C, Martin L, Paster BJ, Dewhirst FE, Levin AE. "Checkerboard" DNA-DNA hybridization. *Biotechniques.* 1994 Oct;17(4):788-92.
25. VanDyke TE, Offenbacher S, Braswell L, Lessem J. Enhancing the value of scaling and root-planing: Arestin clinical trial results. *J Int Acad Periodontol.* 2002 Jul;4(3):72-6.

26. Williams RC, Paquette DW, Offenbacher S, Adams DF, Armitage GC, Bray K et al. Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: a controlled trial. *J Periodontol.* 2001 Nov;72(11):1535-44.
27. Wise DL, Fellman TD, Sanderson JE, Wentworth RL. Lactic/glycolic acid polymers. In: drug carriers in biology and medicine, ed. G Gregoriadis, pages 237-270, Academic Press (1979).

PART III: CONSUMER INFORMATION

ARESTIN Microspheres minocycline hydrochloride

This leaflet is part III of a three-part "Product Monograph" published when ARESTIN was approved for sale in Canada and is designed specifically for Consumers. This leaflet is a summary and will not tell you everything about ARESTIN. Contact your dentist if you have any questions about the drug.

ABOUT THIS MEDICATION

What the medication is used for:

ARESTIN is applied by your dental professional as part of a deep-cleaning procedure known as scaling and root planing (SRP). Scaling removes plaque, tartar and stains from the surface of the teeth. Planing smoothes the rough areas on the roots of teeth to promote healing.

Antibacterial drugs like ARESTIN treat only bacterial infections. They do not treat viral infections. Although you may feel better early in your treatment, ARESTIN should be used exactly as directed. Misuse or overuse of ARESTIN could lead to the growth of bacteria that will not be killed by ARESTIN (resistance). This means that ARESTIN may not work for you in the future. Do not share your medicine.

What it does:

Sometimes harmful bacteria can infect the gums and form spaces or gaps around the teeth. These gaps are called pockets. While SRP has been shown to remove many of the bacteria, the instruments used during SRP sometimes can't reach stubborn bacteria that hide in the bottom of pockets. ARESTIN reduces the amount of bacteria in these pockets and helps reduce the depth of pockets around your teeth.

When it should not be used:

If you are sensitive to tetracycline, doxycycline, minocycline or any other tetracycline drug.

What the medicinal ingredient is:

Minocycline hydrochloride

What the nonmedicinal ingredients are:

Poly (glycolide-co-dl-lactide) or PGLA; this is a polymer carrier for the drug and will disappear within a month.

What dosage forms it comes in:

Powder (microspheres) in a cartridge

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Serious Warnings and Precautions

Teeth may become permanently discoloured if ARESTIN is used on teeth that are developing. ARESTIN should not be used in children whose teeth are developing or in pregnant or nursing women.

BEFORE you use ARESTIN talk to your dentist or periodontist if you:

- plan to be in the sun or visit a tanning salon.
- are taking oral contraceptives. Antibiotics may decrease the effectiveness of your birth control pills.
- are pregnant or nursing.
- are taking anticoagulants (blood thinners).
- are taking penicillin or other antibiotics.
- have a history of thrush (oral candidiasis).
- have diabetes, cancer, or HIV infection.
- have systemic lupus erythematosus.

INTERACTIONS WITH THIS MEDICATION

It is unlikely drugs may interact with ARESTIN since it is placed in small pockets around your teeth from which small amounts of antibiotic are released over several weeks. Speak to your dentist if you are taking anticoagulants, birth control pills or antibiotics.

PROPER USE OF THIS MEDICATION

After you leave your dentist's or periodontist's office, don't brush your teeth for 12 hours.

Don't touch the parts of your mouth where they put the medicine for 1 week.

Don't eat hard, crunchy or sticky foods, such as apples, raw carrots, and caramel candy for 1 week.

Don't use dental floss, dental tape or toothpicks around the area where they put the medicine for 10 days.

It is important for you to continue with a good oral hygiene regimen as recommended by your dentist.

SIDE EFFECTS AND WHAT TO DO ABOUT THEM

These are not all the possible side effects you may feel when taking ARESTIN. If you experience any side effects not listed here, contact your healthcare professional.

The most common side effects include:

- headache
- infection
- flu-like symptoms
- pain

SERIOUS SIDE EFFECTS, HOW OFTEN THEY HAPPEN AND WHAT TO DO ABOUT THEM

Symptom / effect		Talk with your dentist or periodontist		Get immediate medical help
		Only if severe	In all cases	
Very rare	Angioedema and Serious Allergic Reactions (including local allergic reactions): swelling of the face, eyes, lips, tongue or throat, trouble breathing or swallowing, itching, hives, small raised red pimples or rash (papules), redness, rash, fever, abdominal cramps			√

This is not a complete list of side effects. For any unexpected effects while taking ARESTIN, contact your dentist or periodontist.

HOW TO STORE IT

Store at 25°C. Excursions permitted to 15°C to 30°C. Avoid exposure to excessive heat.

Keep out of reach and sight of children.

Reporting Side Effects

You can report any suspected side effects associated with the use of health products to Health Canada by:

- Visiting the Web page on Adverse Reaction Reporting (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) for information on how to report online, by mail or by fax; or
- Calling toll-free at 1-866-234-2345.

NOTE: Contact your health professional if you need information about how to manage your side effects. The Canada Vigilance Program does not provide medical advice.

MORE INFORMATION

This document plus the full product monograph, prepared for health professionals can be found by contacting the sponsor, OraPharma, Inc. at: 1-866-ARESTIN (273-7846).

This leaflet was prepared by OraPharma, Inc.

Last revised: November 20, 2017.

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **ARESTIN**[®]

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, États-Unis

Date de préparation:

20 novembre 2017

Distribué par:

HANSAméd Limited
2830 Argentia Road, Unit 7 & 8
Mississauga, Ontario
L5N 8G4

N° de contrôle de la demande: 208470

Table des matières

1^{ère} PARTIE : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .3	
RÉSUMÉ DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	9
SURDOSAGE.....	10
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
CONSERVATION ET STABILITÉ	13
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
2^{ème} PARTIE : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	14
ESSAIS CLINIQUES	16
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
MICROBIOLOGIE.....	22
TOXICOLOGIE	24
BIBLIOGRAPHIE	27
3^{ème} PARTIE : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS.....	30

ARESTIN® Microsphères

chlorhydrate de minocycline

1^{ère} PARTIE: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RÉSUMÉ DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation / Concentration	Ingrédients non médicinaux de pertinence clinique
Sous-gingivale	microsphères à libération contrôlée, 1 mg de minocycline base	Poly(glycolide-co-dl-lactide)

INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE

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

ARESTIN 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 et d'autres médicaments antibactériens, ARESTIN 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.

Gériatrie:

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 n'a pas été associée à l'âge du patient.

Pédiatrie:

ARESTIN n'est pas indiqué pour les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

Patients hypersensibles à la minocycline ou aux tétracyclines, à tout autre ingrédient de la préparation ou à toute composante du contenant. (Pour une liste complète, voir la section [PRESENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la monographie.)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

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. 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, 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.

Susceptibilité/résistance

Développement de bactéries résistantes aux médicaments:

Le fait de prescrire ARESTIN 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, 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.

Populations spéciales

Grossesse: ARESTIN (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.

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 ne devrait pas être administré pendant l'allaitement.

Pédiatrie: 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 aux enfants n'ayant pas fait l'objet d'études, le produit n'est pas recommandé chez ce groupe de sujets.

Gériatrie: L'administration d'ARESTIN aux personnes âgées ne requiert pas de mesures de surveillance spécifiques et n'est pas associée à des dangers.

Patients immunodéprimés: ARESTIN n'a pas fait l'objet d'essais cliniques auprès de patients immunodéficients (en raison du diabète, d'une chimiothérapie, d'une radiothérapie ou d'une infection au VIH).

ARESTIN doit être administré avec précaution aux patients ayant des antécédents de ou prédisposés à la candidose buccale. L'innocuité et l'efficacité d'ARESTIN dans le traitement de la parodontite chez les patients présentant une candidose buccale n'ont pas été établies.

Oto-rhino-laryngologie

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

ARESTIN 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 (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) : Réactions d'hypersensibilité et syndrome d'hypersensibilité).

Carcinogénèse et mutagénèse

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 chez les humains est inconnue.

Fonction sexuelle et reproduction

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.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables non dentaires liés au traitement le plus fréquemment signalés lors des essais cliniques de base sur ARESTIN (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.

Effets indésirables observés lors des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques, l'incidence des effets indésirables observés pourrait ne pas refléter l'incidence des effets observés dans la pratique. Elle ne devrait pas non plus être comparée à celle observée lors d'essais cliniques sur d'autres médicaments. Les données sur les effets indésirables liés au médicament observés lors des essais cliniques sont utiles car elles permettent d'identifier les effets indésirables associés au médicament et d'établir les taux approximatifs.

Trois études cliniques importantes ont été menées en vue d'évaluer l'innocuité et l'efficacité d'ARESTIN auprès de 922 sujets. Au départ, tous les sujets ont subi un DSR avant d'être répartis en trois groupes distincts: ARESTIN, placebo et aucun médicament. ARESTIN et le placebo ont été ré-administrés 2 fois durant la période de surveillance de 9 mois. Le Tableau 1 présente les effets indésirables observés, sans distinction de la causalité.

Tableau 1: Incidence d'effets indésirables signalés par ≥ 1 % des sujets ayant reçu ARESTIN. Études 103A, 103B, 104 combinés

Effet indésirable	ARESTIN + DSR n = 423 (%)	Placebo + DSR n = 249 (%)	DSR seulement n = 250 (%)
Organisme en entier			
Céphalées	10,4	13,7	9,2
Infection	8,0	10,0	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

Effet indésirable	ARESTIN + DSR n = 423 (%)	Placebo + DSR n = 249 (%)	DSR seulement n = 250 (%)
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
Système 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

Réactions indésirables signalées suite à la mise en marché

Les réactions indésirables suivantes ont été signalées suite à l'emploi approuvé d'ARESTIN. 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 de Quincke, urticaire, éruptions cutanées, gonflement du visage et prurit.

Résultats anormaux en hématologie et en chimie clinique

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions avec d'autres médicaments

Étant donné que l'administration sous-gingivale 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 (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, céfador) ou aminoglycosides (gentamycine, tobramycine). La signification clinique de ces observations pour l'emploi périodontique d'ARESTIN est inconnue.

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

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

Interactions avec les aliments

L'interaction d'ARESTIN 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.

Interactions avec les remèdes à base de plantes médicinales

L'interaction avec les remèdes à base de plantes médicinales n'a pas été établie.

Interactions avec les tests de laboratoire

L'interaction avec les tests de laboratoire n'a pas été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

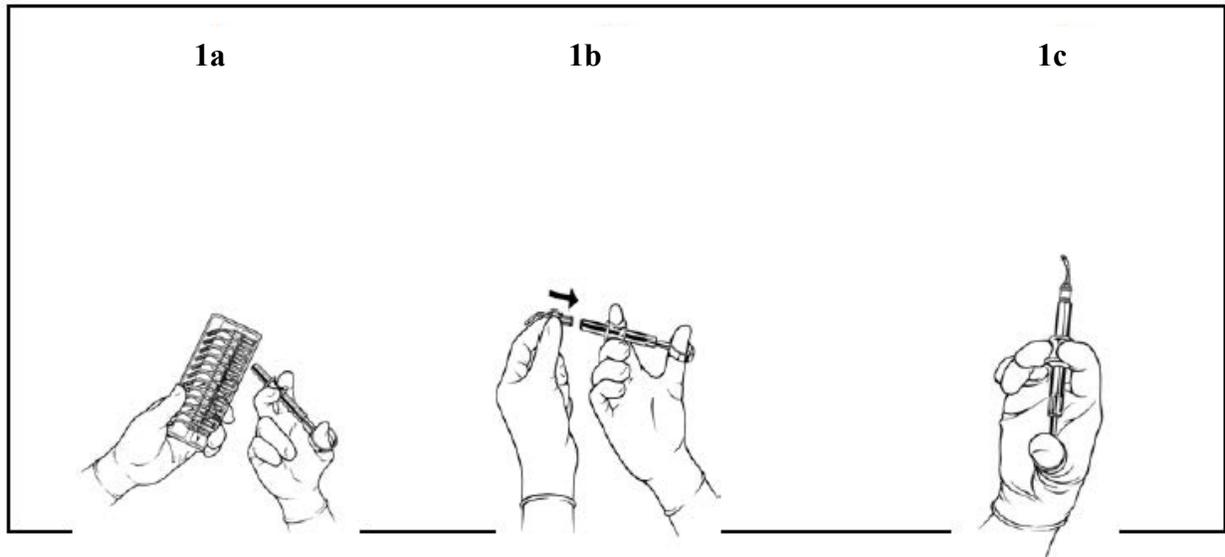
La dose recommandée est d'une cartouche ARESTIN (chlorhydrate de minocycline), à base de 1 mg de minocycline et de 3 mg d'un support polymère, administrée de façon sous-gingivale dans une poche parodontale supérieure ou égale à 5 mm, dès que possible après le détartrage et le surfaçage radiculaire. La 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, 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 seul a été

ré-administré à deux reprises. Les essais n'ont toutefois pas fourni de preuves appuyant le fait que la ré-administration d'ARESTIN seul avait eu un bienfait clinique supplémentaire.

ARESTIN 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 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 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 et retarder le brossage et le nettoyage de leurs dents après le traitement (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

SURDOSAGE

En cas de surdosage présumé, contacter votre centre antipoison régional.

Aucun surdosage n'a été signalé avec l'administration d'ARESTIN (chlorhydrate de minocycline) 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.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

ARESTIN (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.

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 entrent 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*.

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

In vivo, le biofilm de la plaque protège les bactéries, ce qui nécessite de plus grandes concentrations de médicament pour un plus grand pouvoir inhibiteur. La rupture et le parage de la plaque, conjointement au détartrage et au surfaçage radiculaire et à l'emploi d'ARESTIN, servent à réduire la profondeur de la poche.

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 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 2: Paramètres pharmacocinétiques de la minocycline après administration sous-gingivale d'ARESTIN*

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 ₀₀ /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 _{el} (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 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 3.

Tableau 3: Estimations pharmacocinétiques moyennes des données sériques: ARESTIN vs minocycline à une dose orale de 100 mg

Paramètre	Traitement avec la minocycline	
	ARESTIN 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	Saivin & Houin Clin Pharmacokinetics 1988, 15:355
ASC ₀₀ /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'ASC₄, 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-hydroxyminocycline, et les deux autres ayant résulté de la déméthylation de la molécule mère en positions 4 ou 9.

Excrétion: 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 crévulaire 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 crévulaire. 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 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.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver le produit à 25 °C (77 °F); intervalle permis de 15 à 30 °C (59 à 86 °F). Craint la chaleur extrême.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ARESTIN (chlorhydrate de minocycline) se présente sous forme de cartouches à dose unitaire équivalant 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 ».

2^{ème} PARTIE: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune: chlorhydrate de minocycline

Dénominations chimiques:

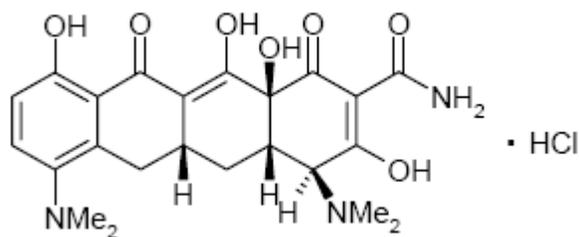
7-diméthylamino-6-déméthyl-6-déoxytétracycline hydrochloride

2-Naphthacénecarboxamide, 4,7-bis(diméthylamino) 1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-3, 10,-12,12a-tétrahydroxy-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-tétrahydroxy-1,11-dioxo-,2-naphthacène-carboxamide monohydrochloride

Formule moléculaire et masse moléculaire: C₂₃H₂₇N₃O₇HCl, 493,94

Formule développée:



Propriétés physicochimiques: le chlorhydrate de minocycline est une poudre cristalline jaune qui est essentiellement inodore et a un goût légèrement amer.

Solubilité dans les solvants courants: 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:

Tableau 4: Solubilité du chlorhydrate de minocycline dans divers solvants

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

Valeurs du pH et du pKa:

pH = 3,9

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)

Ingrédient non médicinal

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

ARESTIN (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.

ESSAIS CLINIQUES

Trois essais cliniques effectués aux États-Unis ont permis d'étudier l'efficacité d'ARESTIN (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°	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets	Âge moyen (plage)	Sexe
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) par traitement.	368	48,1 (29 à 77)	203 H/165 F
103B			380	47,9 (29 à 79)	207 H/173 F
104			Essai multicentrique, sans insu	173	48,8 (29 à 78)

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 + DSR, (2) véhicule (polymère résorbable par l'organisme, PGLA) + DSR ou (3) DSR seul. Un nouveau traitement par ARESTIN 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 \geq 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.

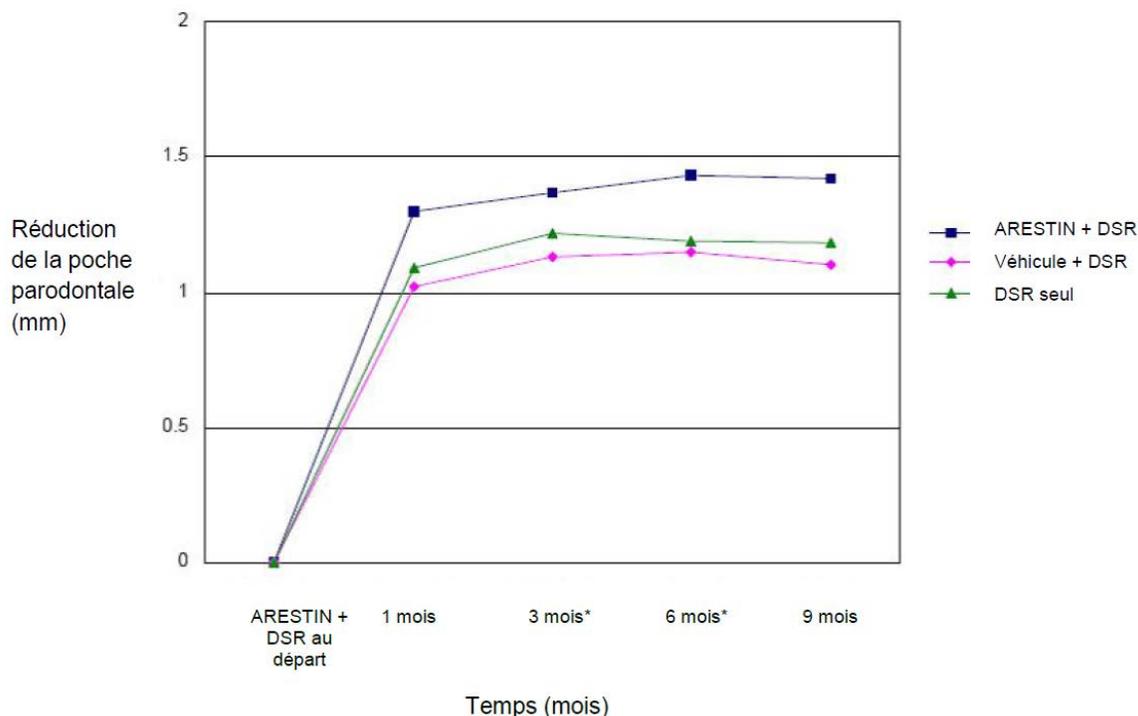
Résultats des essais

Essais de base

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 6. Chez les sujets traités par ARESTIN, 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.

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 + DSR, véhicule + DSR et DSR seul. Le Tableau 6 présente les résultats combinés des deux essais de base obtenus à partir des trois groupes de traitement au cours du temps.

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)



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

Tableau 6: 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 + 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 + 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 7 présente une comparaison des variations de la profondeur des poches parodontales entre le groupe ARESTIN + 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 + 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 7: 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 + 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 8 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 + 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 8: 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 p ¹ pour la comparaison entre le traitement ARESTIN + DSR et	
		ARESTIN + 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 (WOOF).

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

Tableau 9: Réduction moyenne de la poche parodontale ± écart-type (mm) chez les sujets selon leur appartenance à diverses sous-populations (études 103A et 103B combinées)

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

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

Le tableau 10 permet de constater que, aux périodes d'évaluation de un, trois et neuf mois après l'administration d'une dose unique d'ARESTIN 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 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 + 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 réadministration d'ARESTIN 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 10: Pourcentage de poches parodontales avec réduction de la poche parodontale ≥ 2 mm à 1, 3 et 9 mois: comparaison entre ARESTIN + DSR et DSR seul

Groupe de patients	Poche parodontale au départ ≥ 5 mm		Poche parodontale au départ ≥ 6 mm	
	ARESTIN + DSR	DSR seul	ARESTIN + 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 + 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 + DSR.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mode d'action

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.

La parodontite est une infection bactérienne à composante immuno-inflammatoire qui s'accompagne de la destruction des tissus de soutien de la dent. Une grande variété d'agents pathogènes bactériens sont incriminés, dont *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *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.

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 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 + 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 crevicaire 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 crevicaire 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 + 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 + 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 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 ^{14}C chez le chien.

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 :

<i>Porphyromonas gingivalis</i> (n = 13)	0,31 à 1,58
<i>Prevotella intermedia</i> (n = 10)	0,31 à 0,79
<i>Treponema denticola</i> (n = 2)	0,063 à 0,125
<i>Fusobacterium nucleatum</i> (n = 19)	0,31 à 0,79
<i>Eikenella corrodens</i> (n = 2)	1,58
<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> (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, 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 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 11 et 12 illustrent les résultats pour l'ensemble des trois espèces bactériennes du complexe rouge.

Tableau 11: Nombre de bactéries du complexe rouge; réduction comparativement au départ

Groupe de traitement	N	Valeur de départ (x 10 ⁵ bactéries)	Variation moyenne (x 10 ⁵ bactéries)	p
ARESTIN + 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 + 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 12: Proportion de bactéries du complexe rouge; réduction comparativement au départ

Groupe de traitement	N	Valeur de départ (%)	Variation moyenne	p
ARESTIN + 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 + 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.

TOXICOLOGIE

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.

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 jour de gestation.

Le tableau 13 résume les autres récentes études de toxicologie effectuées pour confirmer l'innocuité d'ARESTIN (chlorhydrate de minocycline).

Tableau 13: Résumé des études de toxicité

Étude	Espèce : souche	Voie d'admin. et dose/concentration (mg/kg)	Résultat (dose en mg/kg)
Toxicité spéciale (ARESTIN)			
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	<i>In vitro</i> 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-K ₁	<i>In vitro</i> 75 à 750 mcg/boîte	<ul style="list-style-type: none"> • Cytotoxicité à ≥ 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

BIBLIOGRAPHIE

1. Baker P, Evans R, Slots J, Genco R. Susceptibility of human oral anaerobic bacteria to antibiotics suitable for topical use. *J Clin Periodontol* 1985; 12:201-208
2. Bonito AJ, Lohr KN, Lux L, Sutton S, Jackman A, Whitener L, Evensen C. Effectiveness of antimicrobial adjuncts to scaling and root planing therapy for periodontitis. US Department of Health and Human Services 2004; March: AHRQ Publication No. 04-E014-2.
3. Bonito AJ, Lux L, Lohr KN. Impact of local adjuncts to scaling and root planing in periodontal disease therapy: a systematic review. *J Periodontol*. 2005 Aug; 76(8): 1227-36.
4. Dean JW, Branch-Mays GL, Hart TC, Reinhardt RA, Shapiro B, Santucci EA et al. Topically applied minocycline microspheres: Why it works. *Compend Contin Educ Dent* 2003; 24: 247-57.
5. Drisko CH. Non-surgical pocket therapy: pharmacotherapeutics. *Ann Periodontol* 1996; 1: 491-566.
6. Goldstein E, Nesbit C, Citron D. Comparative in vitro activities of azithromycin, Bay y 3118, levofloxacin, sparfloxacin, and 11 other oral antimicrobial agents against 194 aerobic and anaerobic bit wound isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1097-1100.
7. Henderson RJ, Boyens JV, Holborow DW, Pack ARC. Scaling and root planing treatment with adjunctive subgingival minocycline. A clinical pilot study over six months, of sites adjacent to and remote from the antibiotic application. *J IAP* 2002; 4(3): 77-88.
8. Larsen T, Fiehn N-E. Development of resistance to metronidazole and minocycline in vitro. *J Clin Periodontal* 1997; 24: 254-259.
9. Lessem J, Hanlon A. A post-marketing study of 2805 patients treated for periodontal disease with ARESTIN. *J IAP* 2004; 6(4) (Suppl.): 150-153.
10. Loesche WJ, Lopatin DE, Stoll J, van Poperin N, Hujoel PP. Comparison of various detection methods for periodontopathic bacteria: Can culture be considered the primary reference standard? *J Clin Microbiol* 1992; 30 (2): 418-426.
11. MacDonald H, Kelly RG, Allen ES, Noble JF, Kanegis LA. Pharmacokinetic studies on minocycline in man. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 14(5): 852-861.
12. Meinberg TA, Barnes CM, Dunning DG, Reinhardt RA. Comparison of conventional periodontal maintenance versus scaling and root planing with subgingival minocycline. *J Periodontol* 2002; 73(2): 167-72.

13. Miller RA, Brady JM, Cutright DE. Degradation rates of oral resorbable implants (Polylactates and Polyglycolates): Rate modification with changes in PLA/PGA copolymer rates. *J BioMed Mater Res* 1977; 11: 711-719.
14. NCCLS (now Clinical and Laboratory Standards Institute) Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard - Sixth Edition. Reference No. M11-A6, ISBN 1-56238-517-8. ISSN 0273-3099.
15. Oringer RJ, Research, Science, and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology Modulation of the host response in periodontal therapy. *J Periodontol* 2002; 73(4): 460-70.
16. Oringer RJ, Al-Shammari KF, Aldridge WA, Iancono VJ, Eber RM, Wang HL et al. Effect of locally delivered minocycline microspheres on markers of bone resorption. *J Periodontol* 2002; 73(8): 835-42.
17. Papapanou PN, Madianos PN, Dahlen G, Sandros J. Checkerboard versus culture: a comparison between two methods for identification of subgingival microbiota. *Eur J Oral Sci* 1997; 105: 389-396.
18. Paquette DW, Hanlon A, Lessem J, Williams RC. Clinical relevance of adjunctive minocycline microspheres in patients with chronic periodontitis: secondary analysis of a phase 3 trial. *J Periodontol* 2004; 75(4): 531-536.
19. Paquette D, Oringer R, Lessem J, Offenbacher S, Genco R, Persson GR et al. Locally delivered minocycline microspheres for the treatment of periodontitis in smokers. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 787-94.
20. Saivin S, Houin G. Clinical pharmacokinetics of doxycycline and minocycline. *Clinical Pharmacokinetics* 1988; 15: 355-366.
21. Sbordone L, Ramaglia L, Gulletta E, Iacono V. Recolonization of the subgingival microflora after scaling and root planing in human periodontitis. *J Periodontol* 1990; 61: 579-584.
22. Socransky SS, Haffajee AD. Dental biofilms: difficult therapeutic targets. *Periodontol* 2000. 2002; 28: 12-55.
23. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Kent Jr KC. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol* 1998; 25: 134-44.
24. Socransky SS, Smith C, Martin L, Paster BJ, Dewhirst FE, Levin AE. "Checkerboard" DNADNA hybridization. *Biotechniques* 1994; 17: 788-792.
25. VanDyke TE, Offenbacher S, Braswell L, Lessem J. Enhancing the value of scaling and root planing: ARESTIN™ clinical trial results. *JIAP* 2002; 4(3): 72-6.

26. Williams RC, Paquette DW, Offenbacher S, Adams DF, Armitage GC, Bray K et al. Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: a controlled trial. *J Periodontol* 2001; 72(11): 1535-44.
27. Wise DL, Fellman TD, Sanderson JE, Wentworth RL. Lactic/glycolic Acid polymers. In: *Drug Carriers in Biology & Medicine*, ed. G Gregoriadis, pages 237-270, Academic press (1979)

3^{ème} PARTIE : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Microsphères ARESTIN chlorhydrate de minocycline

Ce feuillet destiné aux consommateurs est la 3^{ème} et dernière partie d'une monographie publiée lorsque la vente d'ARESTIN a été approuvée au Canada. Ce feuillet ne contient qu'un résumé et ne vous offre pas de l'information complète sur ARESTIN. Pour toute question au sujet de ce médicament, veuillez contacter votre dentiste.

INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament:

ARESTIN est utilisé par votre professionnel des soins dentaires dans le cadre d'une procédure de nettoyage profond, connue sous le nom de détartrage et surfaçage radiculaire. Le détartrage déloge la plaque, le tartre et les taches à la surface des dents. Le surfaçage radiculaire aplanit les zones rugueuses des racines pour favoriser la guérison.

Les médicaments antibactériens comme ARESTIN ne traitent que les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales. Même si vous pourriez vous sentir mieux au début de votre traitement, ARESTIN doit être utilisé exactement comme indiqué. Une mauvaise utilisation ou une utilisation abusive d'ARESTIN peuvent entraîner la croissance de bactéries qui ne seront pas éliminées par ARESTIN (résistance). Cela signifie qu'ARESTIN pourrait ne pas fonctionner pour vous à l'avenir. Ne partagez pas vos médicaments avec autrui.

Comment agit-il:

Il arrive que des bactéries nocives infectent les gencives et entraînent la formation de poches autour des dents. Il a été démontré que le détartrage et le surfaçage radiculaire enlevaient une grande quantité de bactéries, mais les instruments utilisés ne permettent pas toujours d'atteindre les bactéries tenaces au fond des poches. ARESTIN réduit la quantité de bactéries présentes dans ces poches et aide à réduire la profondeur des poches autour des dents.

Ne pas utiliser ce médicament:

Si vous êtes sensible à la tétracycline, la doxycycline, la minocycline ou tout autre médicament à base de tétracycline.

Quel est l'ingrédient médicamenteux de ce médicament:

Le chlorhydrate de minocycline.

Quels sont les ingrédients non médicinaux de ce médicament:

Le poly(glycolide-co-dl-lactide) ou PGLA. Il s'agit d'un transporteur de polymères pour le médicament qui disparaîtra en l'espace d'un mois.

Quelle est la forme posologique de ce médicament:

Il se présente sous forme de poudre (microsphères) contenue dans une cartouche.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Les dents peuvent devenir décolorées de manière permanente si ARESTIN est utilisé sur des dents encore en développement. ARESTIN ne doit pas être utilisé par des enfants dont les dents sont en développement ou par des femmes enceintes ou qui allaitent.

AVANT d'utiliser ARESTIN®, consultez votre dentiste ou votre périodontiste si vous:

- Prévoyez de vous exposer au soleil ou de vous rendre dans un salon de bronzage.
- Prenez un contraceptif oral. Les antibiotiques peuvent réduire l'efficacité de votre contraceptif oral.
- Êtes enceinte ou vous allaitez.
- Prenez un anticoagulant.
- Prenez de la pénicilline ou d'autres antibiotiques.
- Avez des antécédents de muguet (candidose buccale).
- Êtes atteint de diabète, de cancer ou d'une infection associée au VIH.
- Êtes atteint de lupus érythémateux systémique.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Il est peu probable que les médicaments interagissent avec ARESTIN, car celui-ci est déposé dans les petites poches autour de vos dents pour y libérer un antibiotique pendant plusieurs semaines. Consultez votre dentiste si vous prenez un anticoagulant, un contraceptif oral ou un antibiotique.

MODE D'EMPLOI DE CE MÉDICAMENT

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.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES ET QUE FAIRE SI ELLES SE PRÉSENTENT

Ce qui suit ne constitue pas toutes les réactions indésirables possibles que vous pourriez éprouver en utilisant ARESTIN. Si vous ressentez une quelconque réaction indésirable qui n'est pas listée ici, veuillez contacter votre professionnel de la santé.

Les réactions indésirables les plus courantes sont :

- maux de tête
- infection
- symptômes similaires à ceux de la grippe
- douleur

RÉACTIONS INDÉSIRABLES SÉRIEUSES, LEUR FRÉQUENCE ET QUE FAIRE SI ELLES SE PRÉSENTENT

Symptôme / effet		Parlez-en à votre dentiste ou périodontiste		Obtenez des soins médicaux d'urgence
		Seulement si grave	Dans tous les cas	
Très rare	Oedème 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			✓

Cette liste de réactions indésirables n'est pas complète. En présence de réactions indésirables inattendues pendant l'emploi d'ARESTIN, contactez votre dentiste ou votre périodontiste.

COMMENT LE STOCKER

Entreposez à 25 °C. Expositions temporaires permises à 15 °C à 30 °C. Évitez l'exposition à une chaleur excessive.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez signaler tout effet indésirable potentiellement associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada en :

- Visitant la page Web sur la Déclaration d'effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour de l'information sur la manière de faire un signalement en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Appelant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'information sur la manière de gérer vos effets indésirables. Le Programme Canada Vigilance n'offre pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Ce document, ainsi que la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus en contactant le commanditaire, OraPharma, Inc. au: 1-866-ARESTIN (273-7846).

Ce feuillet a été préparé par OraPharma, Inc.

Dernière révision: 20 novembre 2017