

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrLUPIN-CEPHALEXIN
250 mg et 500 mg
Comprimés de céphalexine, Norme du fabricant

ANTIBIOTIQUE

Lupin Pharma Canada Ltd
1001 boulevard De Maisonneuve Est, suite 304
Montréal (Québec) H2L 4P9

Date de révision :
20 septembre 2019

Numéro de contrôle :
227424

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr LUPIN-CEPHALEXIN
250 mg et 500 mg
Comprimés de céphalexine, Norme du fabricant

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique

MODE D'ACTION

LUPIN-CEPHALEXIN (céphalexine) est un antibiotique bactéricide efficace contre plusieurs micro-organismes à Gram positif et à Gram négatif. Des essais *in vitro* ont démontré que les céphalosporines exercent leur action bactéricide par l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire⁽¹⁵⁾.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

LUPIN-CEPHALEXIN (céphalexine) peut être indiqué pour le traitement des infections bactériennes des voies respiratoires^{(1,12)(13,14)}, y compris l'otite moyenne^(1,2), des voies génito-urinaires⁽³⁾, des os et des articulations^(4,5), et de la peau et des tissus mous^(6,7) lorsque l'infection est causée par des micro-organismes sensibles. Des cultures et des tests de sensibilité devraient être effectués.

Pour réduire l'émergence de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité de LUPIN-CEPHALEXIN et d'autres antibiotiques, il faut utiliser LUPIN-CEPHALEXIN seulement pour traiter les infections par des bactéries que l'on soupçonne fortement être sensibles au médicament ou par des bactéries dont on a prouvé la sensibilité au médicament. Il faut tenir compte des cultures et des antibiogrammes, s'ils sont disponibles, lors de la sélection ou de la modification du traitement antibactérien. Si ces données ne sont pas disponibles, on peut se baser sur les tendances locales en matière d'épidémiologie et d'antibiogramme pour choisir un traitement empirique.

CONTRE-INDICATIONS

LUPIN-CEPHALEXIN (céphalexine) est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie connue aux antibiotiques du groupe des céphalosporines.

MISES EN GARDE

Il faut se renseigner soigneusement sur les antécédents du patient en matière de réactions d'hypersensibilité aux céphalosporines, aux pénicillines ou à d'autres médicaments avant

d'entreprendre un traitement par LUPIN-CEPHALEXIN (céphalexine).

LUPIN-CEPHALEXIN doit être utilisé avec prudence chez les patients allergiques à la pénicilline, car certaines données indiquent qu'il existe une sensibilisation croisée entre les pénicillines et les céphalosporines. On a fait état de patients présentant une grave réaction (y compris l'anaphylaxie) aux deux.

Les antibiotiques, y compris LUPIN-CEPHALEXIN, doivent être administrés avec précaution, et uniquement lorsque cela est absolument nécessaire, à tout patient ayant présenté une quelconque forme d'allergie, en particulier aux médicaments. Parmi les 12 917 patients ayant participé aux essais cliniques, 462 avaient des antécédents d'allergie à la pénicilline⁽⁸⁾. Vingt et un d'entre eux (environ 4,6 pour cent) faisaient partie de ceux pouvant avoir des réactions allergiques possibles à la céphalexine.

Appareil digestif

Maladies associées à *Clostridium difficile*

Les maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été reportées avec l'usage de plusieurs antibactériens, incluant céphalexine. La gravité des MACD peut varier de la diarrhée bénigne à la colite fatale. Il est important de considérer ce diagnostic chez les patients présentant de la diarrhée, ou des symptômes de colite, colite pseudomembraneuse, de mégacôlon toxique, ou de perforation du côlon après la prise d'agent antibactérien. Des cas de MACD ont été reportés plus de 2 mois après la prise d'agents antibactériens.

L'usage d'agents antibactériens peut altérer la flore normale du côlon et permettre la croissance de la *Clostridium difficile*. La *Clostridium difficile* produit des toxines A et B, qui contribuent au développement de MACD. MACD peut être associée à un taux de mortalité et morbidité élevés. MACD peut être réfractaire de la thérapie antimicrobienne.

Si un diagnostic de MACD est suspecté ou confirmé, des mesures thérapeutiques doivent être initiées. Les cas légers de MACD réagissent généralement au retrait du médicament mais qui ne sont pas dirigés directement à la *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés à graves, il faudrait considérer donner des fluides et des électrolytes, des suppléments protéinés ainsi qu'un traitement avec un agent antibactérien cliniquement efficace contre la *Clostridium difficile*. Une évaluation chirurgicale devrait être effectuée lorsque cliniquement pertinent puisqu'une intervention chirurgicale pourrait être requise dans certains cas très sévères (voir EFFETS INDESIRABLES).

Sensibilité et résistance

Émergence de bactéries résistantes aux médicaments

Prescrire Lupin-Cephalexin s'il n'y a pas d'infection bactérienne prouvée ou fortement soupçonnée n'entraînerait probablement pas de bienfait au patient et pourrait accroître le risque de résistance aux antibiotiques.

PRÉCAUTIONS

Comme c'est le cas avec tous les médicaments, les patients doivent être sous étroite surveillance, afin que l'on puisse déceler toute réaction indésirable ou manifestation idiosyncrasique inhabituelle. Si une réaction allergique à LUPIN-CEPHALEXIN (céphalexine) survient, il faut cesser son administration et traiter le patient à l'aide des agents habituels (p. ex. épinéphrine ou autres amines pressives, antihistaminiques ou corticostéroïdes).

L'emploi prolongé de LUPIN-CEPHALEXIN peut favoriser la prolifération de micro-organismes non sensibles. Une surveillance étroite du patient est essentielle. Si une surinfection survient en cours de traitement, on doit prendre les mesures qui s'imposent.

LUPIN-CEPHALEXIN doit être administré avec prudence en présence d'une insuffisance rénale grave. Dans de telles conditions, une observation clinique attentive est de mise et des analyses en laboratoire doivent être effectuées, car la dose sécuritaire pourrait être plus faible que celle qui est généralement recommandée.

Si LUPIN-CEPHALEXIN doit être utilisé dans le cadre d'un traitement à long terme, une surveillance périodique de l'hématologie et des fonctions rénales et hépatiques doit être effectuée.

Toutes les interventions chirurgicales doivent être effectuées conjointement avec une antibiothérapie ; par ex. l'incision et le drainage des abcès.

L'innocuité de ce produit pendant la grossesse n'a pas été établie.

On a rapporté des résultats positifs au test de Coombs direct lors d'un traitement par des antibiotiques de la classe des céphalosporines. Lors d'analyses hématologiques ou d'épreuves de compatibilité sanguine, lorsqu'on a recours au test de Coombs direct, ou encore lorsqu'on pratique un test de Coombs chez un nouveau-né dont la mère a reçu un traitement par une céphalosporine avant l'accouchement, il faut envisager la possibilité qu'un résultat positif au test de Coombs puisse être attribuable au médicament.

Chez les patients traités par cephalexin, une fausse réaction positive à l'épreuve glycosurique peut se produire avec les solutions de Benedict ou de Fehling ou les comprimés Clinitest, mais pas avec Tes-Tape^{MD} (bandelettes pour dosage du glucose enzymatique, USP).

EFFETS INDÉSIRABLES

Lors d'essais cliniques formels, 771 (6 %) des 12 917 patients traités avec de la céphalexine ont signalé des effets indésirables et, chez 385 patients (3 %) de ces patients, les réactions indésirables ont été considérées comme étant liées au médicament⁽⁸⁾. Quatre cent soixante-deux (462) de ces patients avaient une sensibilité connue à la pénicilline ; 4,6 % ont réagi. Le tableau 1 résume la fréquence des effets secondaires signalés.

TABLEAU 1
Effets indésirables signalés chez 12 917 patients traités par la céphalexine

	Relation avec le médicament		Abandon du traitement	Nombre total de signalements	Pourcentage
	Probable/certaine	Incertaine			
Gastro-intestinal					
Diarrhée	87	77	31	164	1,3
Nausées	72	62	24	134	1,0
Vomissements	38	44	24	82	0,6
Dyspepsie/ trouble gastro-intestinal	24	7	5	31	0,2
Crampes/douleurs abdominales	9	8	5	17	0,1
Anorexie	11	6	2	17	0,1
Hypersensibilité					
Éruption cutanée	52	42	42	94	0,7
Urticaire	22	12	19	34	0,3
Système nerveux central					
Céphalée	7	11	6	18	0,1
Appareil génito-urinaire					
Candidose génitale	42	11	6	53	0,8
Vaginite	15	11	4	26	0,4
Prurit vulvaire	10	5	-	15	0,2

D'autres effets indésirables sont survenus moins fréquemment, notamment : glossite/stomatite, candidose buccale, prurit anal, gastroentérite, fièvre, prurit, résultat positif au test de Coombs direct, allergie/anaphylaxie, intertrigo, œdème de Quincke, étourdissements, paresthésie, somnolence, hallucination visuelle/diplopie, insomnie, tremblements, leucorrhée, dysurie, malaise/fatigue, surinfection, myalgie/dorsalgie, œdème nucal, dyspnée, arythmie cardiaque et vasodilatation.

Cent soixante-dix patients (1,3 %) ont obtenu des résultats de laboratoire anormaux. Aucune tendance convergente n'a été observée dans les anomalies et seuls deux patients ont dû être retirés des études en raison de ces observations.

TABLEAU 2
Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire

	Relation avec le médicament		Nombre total de signalements	Pourcentage
	Probable/certaine	Incertaine		
Paramètres hématologiques				
Éosinophilie	27	18	45	0,4
Paramètres biochimiques				

Taux élevé de phosphatase alcaline	9	15	24	0,2
Taux élevé de SGOT	11	21	32	0,3
Taux élevé de SGPT	6	16	22	0,2
Paramètres rénaux				
Taux élevé d'azote uréique sanguin	3	11	14	0,1

D'autres résultats anormaux ont été signalés moins fréquemment, soit : élévation des taux de la créatinine, de la bilirubine et du cholestérol ; diminution des plaquettes, des hémoglobines ou des hématocrites.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance après la commercialisation du produit :

Gastro-intestinal : Des symptômes de colite pseudomembraneuse peuvent se manifester pendant ou après l'antibiothérapie. On a fait état de nausées et de vomissements. L'effet indésirable le plus courant a été la diarrhée, mais elle était très rarement assez grave pour justifier l'arrêt du traitement. On a également signalé des cas de dyspepsie et de douleur abdominale. Comme avec certaines pénicillines et certaines autres céphalosporines, on a rapporté des cas d'ictère cholestatique et d'hépatite transitoire.

Hypersensibilité : On a observé des réactions allergiques sous forme d'éruption cutanée, d'urticaire, d'œdème de Quincke, d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson, ou de nécrolyse épidermique toxique. Ces réactions se sont généralement résorbées après l'arrêt du traitement. Certaines de ces réactions pourraient nécessiter un traitement de soutien. Des cas d'anaphylaxie ont également été signalés.

Les autres réactions observées comprennent : prurit génital et anal, candidose génitale, vaginite et pertes vaginales, étourdissements, fatigue, céphalées, agitation, confusion, hallucinations, arthralgie, arthrite, et troubles articulaires. Des cas de néphrite interstitielle réversible, d'éosinophilie, de neutropénie, de leucopénie et de thrombocytopénie et de légères augmentations des taux de SGOT et de SGPT ont été rapportés.

Chez de jeunes enfants auxquels on avait administré de la céphalexine, on a signalé des vertiges, de l'acouphène, des pertes auditives et des changements de comportement.

SURDOSAGE

On peut administrer du charbon activé pour favoriser l'élimination du médicament non absorbé. On recommande d'appliquer des mesures de soutien générales.

Signes et symptômes : Les symptômes d'un surdosage lors de l'administration par voie orale peuvent comprendre : nausées, vomissements, douleur épigastrique, diarrhée et hématurie. Si d'autres symptômes se manifestent, ils sont probablement dus à une maladie sous-jacente, une

réaction allergique ou à une intoxication associée à un autre médicament pris en association.

Traitement : Une décontamination gastro-intestinale n'est généralement pas nécessaire, sauf si le patient a pris 5 à 10 fois la dose normale de céphalexine.

Protéger les voies respiratoires du patient et recourir à la perfusion et à l'assistance respiratoire. Surveiller de près et maintenir, dans les limites acceptables, les signes vitaux du patient ainsi que ses gaz sanguins, ses électrolytes sériques, etc. L'absorption de médicaments par le tractus gastro-intestinal peut être réduite par l'administration de charbon activé, ce qui, dans bien des cas, s'avère plus efficace que le vomissement ou le lavage gastrique ; envisager de recourir au charbon activé à la place ou en plus de la vidange gastrique. Administrer des doses répétées de charbon peut, au fil du temps, accélérer l'élimination de certains médicaments déjà absorbés. Protéger les voies respiratoires du patient lors de l'utilisation de la vidange gastrique ou à l'administration du charbon.

La diurèse forcée, la dialyse péritonéale, l'hémodialyse ou l'hémoperfusion sur charbon n'ont pas été établies comme étant bénéfiques dans le cas d'une surdose par céphalexine. Néanmoins, il est très peu probable que l'un de ces procédés soit indiqué.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

LUPIN-CEPHALEXIN (céphalexine) se prend par voie orale. Chez l'adulte, la posologie est de 1 à 4 g par jour, en doses fractionnées. La dose normale pour un adulte est de 1 g/jour et est administrée en doses fractionnées toutes les 6 heures. Des doses plus élevées peuvent être nécessaires en cas d'infections plus graves ou causées par des micro-organismes peu sensibles à l'antibiotique. Si des doses quotidiennes de LUPIN-CEPHALEXIN supérieures à 4 g sont nécessaires, il est approprié d'envisager l'administration parentérale de doses adéquates de céphalosporine. La dose quotidienne recommandée pour les enfants est de 25 à 50 mg/kg/jour, en doses fractionnées toutes les 6 heures. Pour les patients pédiatriques dont le poids est inférieur à 40 kg, une formulation de cephalixin en suspension devrait être utilisée.

Pour le traitement d'une pharyngite d'origine bactérienne causée par *Streptococcus pyogenes* du groupe A, et pour une cystite aiguë, la dose quotidienne peut être fractionnée en deux et administrée toutes les 12 heures.

La dose peut être multipliée par deux dans les cas d'infections graves.

Dans les cas d'infections à streptocoques bêta-hémolytiques, le traitement par LUPIN-CEPHALEXIN doit être administré pour une durée d'au moins dix (10) jours.

LUPIN-CEPHALEXIN se prend de préférence à jeun pour obtenir des concentrations maximales.

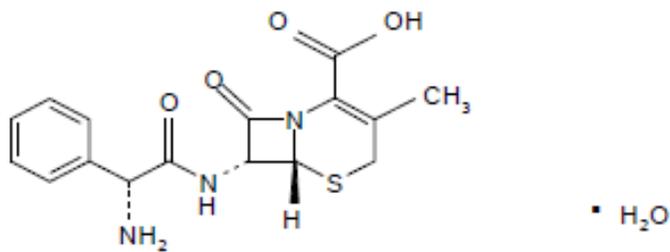
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse :

Nom propre : Céphalexine monohydrate

Nom chimique : 5-Thia-1-azabicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-carboxylic acid, 7-[(aminophenylacetyl) amino]-3-methyl-8-oxo-, monohydrate, [6*R* - [6^α, 7^β (*R**)]].

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₆H₁₇N₃O₄S•H₂O

Masse moléculaire : 365,4 g/mol

Description : La céphalexine monohydrate est une poudre cristalline blanche ou presque blanche. Elle est peu soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans l'éthanol (96 %).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGES

Formes posologique	Comprimés	
	250 mg	500 mg
Teneur		
Description	De couleur orange, oblongs, gravés sur un côté de « C-250 » et ne portent aucune inscription sur l'autre.	De couleur orange, oblongs, gravés sur un côté avec l'inscription « C » et « 500 » de part et d'autre d'une rainure et ne portent aucune inscription sur l'autre.
Composition	Ingrédient médicamenteux: Céphalexine (comme Céphalexine monohydrate) Ingrédients non-médicinaux: acide stérique, amidon prégélatinisé, Cellulose microcristalline, Cire de Carnauba, Dioxyde de silicium colloïdal, Dioxyde de titane, FD&C jaune no. 6 jaune orangé FCM aluminium, hypromellose, macrogol, Stéarate de magnésium.	
Emballage	Bouteilles HDPE de 100 et 500 comprimés.	

RECOMMANDATIONS D'ENTREPOSAGE

Conserver à température ambiante (15 °C – 30 °C). Garder le contenant hermétiquement fermé et à l'abri de la lumière.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparatives

Étude à jeun :

Une étude croisée, équilibrée, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes a été menée en double insu auprès de sujets adultes de sexe masculin, en bonne santé et à jeun (n = 26), dans le but d'établir la bioéquivalence de LUPIN-CEPHALEXIN (comprimés de céphalexine, 500 mg, Lupin Pharma [Canada] Ltd.) par rapport à NOVO-LEXIN (comprimés de céphalexine USP, 500 mg, Teva Canada Ltée). Les résultats sont présentés ci-dessous.

TABLEAU RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Comprimés de céphalexine (500 mg) Selon les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (coefficient de variation en %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (90 %)
ASC _{0-t} (ng*h/mL)	54 311,94	54 530,07	99,6	97,13-102,10
	55 417,59 (21,40)	55 658,26 (20,96)		
ASC _{0-∞} (ng*h/mL)	54 588,20	54 800,75	99,6	97,14-102,11
	55 717,90 (21,63)	55 941,48 (21,05)		
C _{max} (ng/mL)	24 804,93	25 129,46	99,0	89,72-109,16
	25 658,04 (24,15)	26 157,74 (26,70)		
T _{max} § (h)	1,00 (0,50-4,00)	1,13 (0,50-3,00)		
T _{1/2} € (h)	1,75 (11,92)	1,69 (12,13)		

* Comprimés LUPIN-CEPHALEXIN (comprimés de céphalexine, 500 mg) de Lupin Pharma (Canada) Ltd.

† Comprimés P^rNOVO-LEXIN (comprimés de céphalexine USP, 500 mg) de Teva Canada ltée achetés au Canada. Ce produit est actuellement commercialisé sous la marque TEVA-CEPHALEXIN.

§ Exprimé sous forme de valeur médiane (intervalle).

€ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (pourcentage du coefficient de variation).

MICROBIOLOGIE

LUPIN-CEPHALEXIN (céphalexine) est actif contre les micro-organismes *in vitro* suivants :

Les streptocoques bêta-hémolytiques et autres streptocoques (plusieurs souches d'entérocoques sont résistantes, par exemple le *Streptococcus faecalis*).

Les staphylocoques, y compris les souches à coagulase positive, à coagulase négative et productrices de pénicillinase (certaines souches de staphylocoques sont résistantes à la céphalexine).

<i>Streptococcus pneumonia</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i>
<i>Hemophilus influenzae</i>	<i>Branhamella catarrhalis</i>

LUPIN-CEPHALEXIN n'est pas actif contre la plupart des souches des espèces d'*Enterobacter*, de *Pr. morgani* et de *Pr. vulgaris*.

Il n'exerce aucune activité contre les espèces *Pseudomonas* ou *Herellea*. Lors de tests *in vitro*, les staphylocoques ont présenté une résistance croisée entre la céphalexine et les antibiotiques de type méthicilline.

Le tableau 3 présente les données de sensibilité aux dilutions en tubes fournies par plusieurs investigateurs.

TABLEAU 3⁽¹¹⁾
Sensibilité de bactéries cliniquement isolées à la céphalexine,
exprimée en pourcentage cumulatif

MICRO-ORGANISME	NOMBRE D'ISOLATS	CONCENTRATION MINIMALE INHIBITRICE (mcg/mL)					
		≤2	2,5-4	5-8	10-16	20-32	40-64
<i>Staph. aureus</i> (non spécifié)	458	31	58	81	92	97	99
<i>Staph. aureus</i> (résistant à la pénicilline)	158	41	82	88	98	99	100
<i>Staph. aureus</i> (sensible à la pénicilline)	171	68	84	98	100	100	100
<i>Staph. epidermidis</i>	42	29	62	83	91	95	95
<i>Str. pneumoniae</i>	259	57	94	100	100	100	100
<i>Str. pyogenes</i> (groupe A)	262	84	91	96	99	100	100
<i>E. coli</i>	1165	1	9	40	76	88	92
<i>Klebsiella</i>	533	1	9	55	78	86	88
<i>Pr. mirabilis</i>	535	-	3	14	56	77	84
<i>H. influenzae</i>	258	18	33	62	88	99	100
<i>B. catarrhalis</i>	14	64	100	100	100	100	100

PHARMACOLOGIE

Chez l'animal

Chez le chien, il a été démontré que la céphalexine est absorbée principalement dans le duodénum. Chez les chiens qui ont reçu 10 mg/kg de céphalexine par voie intraveineuse, intramusculaire et orale, le taux sérique était approximativement identique après 1 heure 45 minutes⁽⁹⁾. Le médicament est excrété principalement dans l'urine. Chez le rat, 5 % de la dose administrée a été recueillie dans la bile. La demi-vie sérique chez le rat et la souris est de 1,5 heure et 45 minutes respectivement. Des quantités non significatives entrent dans le liquide céphalorachidien des chiens et des singes. Des quantités variables peuvent se retrouver dans le

lait maternel des rates. Chez le rat, la céphalexine se répartit bien à travers divers tissus, particulièrement dans le foie et les reins (voir le tableau 4).

TABLEAU 4
Concentration tissulaire de la céphalexine-¹⁴C chez les rats et les souris après une seule dose de céphalexine-¹⁴C par voie orale (46 mcmoles/kg)

mcg de céphalexine/g de tissu				
TISSU	RAT		SOURIS	
	1 heure	4 heures	1 heure	4 heures
Sang	3,71	2,09	3,59	0,53
Foie	17,11	7,25	12,96	1,93
Rate	2,21	1,45	1,45	0,4
Rein	39,93	23,69	27,23	3,53
Poumon	3,38	2,58	1,63	0,30
Cœur	1,52	1,09	3,31	1,07
Graisse	1,54	0,80	1,41	0,34
Muscle	1,16	0,76	1,11	0,32
Cerveau	0,53	0,24	0,30	0,11

Chez l'humain

La céphalexine est bien absorbée par voie orale et atteint efficacement des taux sanguins maximaux à l'intérieur d'une heure (voir la figure 1).

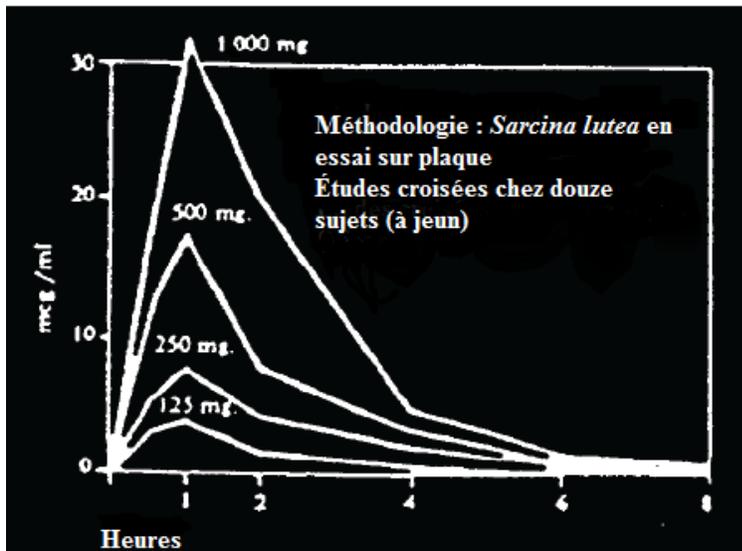


Figure 1 : Concentrations sanguines de céphalexine en fonction de doses variées (sujets à

jeun)

Moins de 10 % de la céphalexine absorbée est liée aux protéines sériques en concentrations supérieures à 1 g/mL⁽¹⁰⁾. Plus de 80 % de la céphalexine est excrétée dans l'urine. La céphalexine reste stable en milieu acide. La présence d'aliments dans l'estomac retarde l'action du médicament, en réduit la concentration maximale absorbée et en prolonge les taux sanguins. L'excrétion dans l'urine est réduite d'environ 10 % chez les patients qui prennent le médicament avec des aliments dans l'estomac par rapport à ceux qui sont à jeun.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë :

Le tableau 5 résume les données sur la toxicité aiguë⁽⁹⁾, lesquelles indiquent un faible potentiel de toxicité chez la souris, le rat, le chat, le chien et le singe quand le médicament est administré par voie orale. On n'a observé aucune toxicité jusqu'à ce qu'on atteigne des doses très élevées. Ce n'est qu'à la suite de l'administration de doses uniques par voie orale de 2 à 4,5 g/kg à des souris qu'on a observé une léthargie ou une dépression et une anorexie pendant 24 heures. La diurèse a été documentée.

TABLEAU 5
Toxicité aiguë de la céphalexine
DL₅₀ (g/kg)

ESPÈCE	VOIE ORALE	VOIE INTRAPÉRITONÉALE	VOIE INTRAVEINEUSE
Souris	1,6-6,2	0,4-1,6	≥ 0,7
Rat	≥ 5,0 (DL ₀)	≥ 3,65	≥ 0,7 (DL ₀)
(sevré)	≥ 4,0		
(nouveau-né)	≥ 3,0		
Chat	≥ 1,0 (DL ₀)	≥ 1,0	≥ 0,1 (DL ₀)
Chien	≥ 2,0 (DL ₀)*	≥ 0,5 - ≥ 1,0	≥ 0,1 (DL ₀)
Singe	≥ 1,0 (DL ₀)*		

*Des vomissements ont empêché l'étude de létalité chez ces espèces.

Bien qu'un examen histologique des reins des animaux morts ait révélé une légère dégénérescence hydropique de l'épithélium tubulaire, la ou les causes des décès demeurent incertaines. On a observé une régénération de l'épithélium tubulaire dans les reins de certains animaux ayant survécu. Les reins des autres souris ayant survécu à ces doses élevées semblaient normaux. Les paramètres de chimie sanguine, à l'exception de l'azote uréique du sang, n'ont pas été affectés par une dose de 1000 mg/kg. Les concentrations d'azote uréique sanguin ont augmenté à 200 mg chez la souris après 30 heures, mais sont revenues à la normale après 72 heures.

Le rat s'est révélé encore moins sensible à la céphalexine administrée par voie orale. Tous les rats ont survécu à une dose de 5 g/kg. Les reins de ces animaux ne présentaient aucune lésion

lors de l'examen microscopique. Chez le chat, le chien et le singe, les doses de 500 mg/kg administrées par voie orale ont provoqué salivation, vomissements et diarrhée ; par conséquent, toute étude satisfaisante sur la létalité a été exclue pour ces espèces. Chez le chien et le chat, les taux sériques étaient aussi élevés que 200 g/mL après une heure et une heure et demie. Après 24 heures, les taux les plus faibles étaient de 4 g/mL ou moins.

Une dose unique de 400 mg/kg par voie orale a été bien tolérée chez le singe.

Chez les animaux, quand le médicament était administré par voie orale, rien n'indiquait que la formule pédiatrique augmentait la toxicité de la céphalexine. La dose utile la plus élevée, soit 40 mL/kg (1,0 g/kg), n'a entraîné aucun décès.

Les injections intrapéritonéales ont produit des effets toxiques similaires à ceux qui ont été observés après une administration par voie orale.

Toxicité subaiguë et chronique :

Lors des études de toxicologie chez l'animal, aucun organe n'a présenté de toxicité à des doses de 400 mg/kg administrées sur des périodes d'un an.

L'innocuité à long terme de la céphalexine a été démontrée lors d'études effectuées pendant un mois chez le rat, le chien et le singe et par d'autres études d'un an chez le rat et le chien. La dose quotidienne maximale de 1 000 mg/kg a été bien tolérée par le chien et le singe.

Les seuls effets associés au médicament chez le rat ont été un arrêt temporaire de la croissance, une légère diarrhée de courte durée et une hypertrophie du cæcum et du côlon. Chez le chien, on a observé une perte temporaire de l'appétit, une salivation plus importante et, à l'occasion, des vomissements et de la diarrhée. Les valeurs histopathologiques étaient normales, même si les concentrations sanguines ont été aussi élevées que 200/mL.

Des études à court terme ont montré que les chiens peuvent tolérer des doses encore plus élevées (de 1 000 à 2 000 mg/kg), les effets secondaires les plus graves étant la salivation et des vomissements. La salivation et une diarrhée modérée ont été les seuls effets secondaires observés chez le singe.

Des doses de 15 à 60 mg/kg/jour de céphalexine administrées par voie intraveineuse pendant 14 jours ont été bien tolérées chez les rats ; les chiens ont toléré des injections intraveineuses quotidiennes de 7,5 à 30 mg/kg. Aucun effet indésirable apparent n'a été observé.

Reproduction et tératologie :

Chez les rats et les souris, la fertilité et la reproduction n'ont pas été altérées par l'administration quotidienne de céphalexine par voie orale à des doses aussi élevées que 500 mg/kg. Dans une portée de 22 souris, des anomalies du squelette, soit des côtes ondulées et une difformité des membres, ont été observées chez deux rejetons, mais elles n'ont pas été considérées comme étant associées au médicament⁽⁹⁾. Le taux de survie de la progéniture des rats à douze et vingt et un

jours était significativement inférieur à celui des animaux témoins dans une étude, mais similaire à celui des animaux témoins dans une autre étude.

BIBLIOGRAPHIE

1. Disney FA : Cephalexin in the treatment of upper respiratory tract infections. Postgraduate Medical Journal 1983;59(6):28-31.
2. McLinn SE, Daly Jr. JF, and Jones JE : Cephalexin monohydrate suspension - treatment of otitis media. JAMA 1975;234(2):171- 173.
3. Weinstein AJ : Cephalexin in the therapy of infections of the urinary tract. Postgraduate Medical Journal 1983;59(5):40-42.
4. Herrell WE : Cephalexin in chronic bone infections. Clinical Medicine 1971;78:15-16.
5. Nelson JD, Bucholz RW, Kusmiesz H. et al. : Benefits and risks of sequential parenteral- oral cephalosporin therapy for suppurative bone and joint infections. Journal of Pediatric Orthopedics 1982;2(3):255-262.
6. Dillon, Jr. HC : Treatment of staphylococcal skin infections: a comparison of cephalexin and dicloxacillin. Journal of the American Academy of Dermatology 1983;8(2) 177-181.
7. Dimattia AF, Sexton MJ, Smialowicz CR, et al. : Efficacy of two dosage schedules of cephalexin in dermatologic infections. The Journal of Family Practice 1981;12(4):649-652.
8. Burt RAP : A review of the drug events reported by 12,917 patients treated with cephalexin. Postgraduate Medical Journal 1983;59(5):47-50.
9. Welles JS, Froman RO, Gibson WR, et al. : Toxicology and pharmacology of cephalexin in laboratory animals. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1968;489.
10. Griffith RS, Black HR : Ten years of cephalosporins. Infectious Disease Reviews 1976;4:275-310.
11. Jones RN, Preston DA : The antimicrobial activity of cephalexin against old and new pathogens. Postgraduate Medical Journal 1983;59(5):9-15.
12. Smith IM : Cephalexin: clinical effectiveness in geriatric patients. Geriatrics 1977;32(3):91-99.

13. Stillerman M, Aronovitz GH, Durnell MD, et al. : Comparison between cephalixin two- and four-time per day regimens in group a streptococcal pharyngitis. *Clinical Pediatrics* 1984;23(6):348-351.
14. Maguire GP, Lee M, Lyons HA : Effectiveness of twice-daily cephalixin in the treatment of pneumococcal pneumonia. *Current Therapeutic Research* 1986;39(4):549-553.
15. Speight TM, Brogden RN, Avery GS : Cephalixin: a review of its antibacterial, pharmacological and therapeutic properties. *Drugs* 1972;3(1-2):9-78.
16. Monographie de produit Keflex par PENDOPHARM, Division de Pharmascience Inc. (Numéro de contrôle : 210960. Date de rédaction : 1 mai 2018).
17. Monographie de produit TEVA-CEPHALEXIN par Teva Canada Itée (Numéro de contrôle : 217228. Date de révision : 3 août 2018).

**VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR ASSURER
UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS

Pr LUPIN-CEPHALEXIN

Comprimé de céphalexine 250 et 500 mg, norme du fabricant

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre LUPIN-CEPHALEXIN et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de LUPIN-CEPHALEXIN.

À quoi LUPIN-CEPHALEXIN sert-il?

- LUPIN-CEPHALEXIN est utilisé pour le traitement de certaines infections bactériennes :
 - des voies respiratoires;
 - des oreilles (otite moyenne);
 - des voies génito-urinaires;
 - des os et des articulations;
 - de la peau et des tissus mous.
- Les antibactériens comme LUPIN-CEPHALEXIN sont destinés uniquement au traitement des infections bactériennes. Ils ne doivent pas être employés pour traiter les infections virales, telles que le rhume.

Comment LUPIN-CEPHALEXIN agit-il?

LUPIN-CEPHALEXIN est un antibiotique qui agit de la façon suivante :

- Il arrête la croissance des bactéries;
- Il tue les bactéries.

Quels sont les ingrédients de LUPIN-CEPHALEXIN?

Ingrédients médicinaux : Céphalexine (céphalexine monohydratée)

Ingrédients non médicinaux :

Comprimé de 250 mg : acide stérique, amidon prégélatinisé, Cellulose microcristalline, Cire de Carnauba, Dioxyde de silicium colloïdal, Dioxyde de titane, FD&C jaune no. 6 jaune orangé FCM aluminium, hypromellose, macrogol, Stéarate de magnésium.

Comprimé de 500 mg : acide stérique, amidon prégélatinisé, Cellulose microcristalline, Cire de Carnauba, Dioxyde de silicium colloïdal, Dioxyde de titane, FD&C jaune no. 6 jaune orangé FCM aluminium, hypromellose, macrogol, Stéarate de magnésium.

Ne prenez pas LUPIN-CEPHALEXIN dans le cas suivant :

- Vous êtes allergique à la céphalexine, aux antibiotiques de la famille des céphalosporines ou à tout autre ingrédient de LUPIN-CEPHALEXIN.

Pour éviter les effets secondaires et assurer une utilisation optimale de LUPIN-CEPHALEXIN, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ce médicament. Parlez-lui de votre état de santé ou des problèmes que vous éprouvez, y compris dans les circonstances suivantes :

- Vous êtes allergique ou réagissez mal aux pénicillines ou à d'autres antibiotiques;
- Vous avez des problèmes entériques ou intestinaux;
- Vous avez des problèmes rénaux;
- Vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- Vous allaitez ou avez l'intention de le faire.

Autres mises en garde importantes à connaître :

- L'utilisation d'un antibiotique comme LUPIN-CEPHALEXIN peut causer la diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD). Voir « Effets secondaires graves et mesures à prendre », ci-dessous.
- LUPIN-CEPHALEXIN peut compromettre les résultats de certaines analyses de sang et d'urine. Mentionnez à votre médecin que vous prenez LUPIN-CEPHALEXIN si vous devez subir une analyse sanguine ou urinaire pendant que vous êtes sous traitement.

Veillez indiquer à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Comment prendre LUPIN-CEPHALEXIN :

- Prenez LUPIN-CEPHALEXIN oralement, l'estomac vide;
- Même si votre état s'améliore au début du traitement, vous devez utiliser LUPIN-CEPHALEXIN exactement comme il vous a été prescrit;
- Un mauvais usage ou un usage abusif de LUPIN-CEPHALEXIN pourrait amener la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par LUPIN-CEPHALEXIN (résistance). Cela signifie que LUPIN-CEPHALEXIN pourrait ne plus être efficace pour vous à l'avenir;
- Ne donnez pas votre médicament à quelqu'un d'autre.

Dose habituelle :

Adultes :

La posologie pour un adulte varie entre 1 et 4 g par jour en doses fractionnées. La posologie normale pour un adulte est de 1 g par jour en doses fractionnées administrées toutes les 6 heures.

Enfants :

La posologie quotidienne recommandée pour les enfants est de 25 à 50 mg/kg/jour en doses fractionnées administrées toutes les 6 heures. Pour les enfants avec un poids inférieur à 40 kg, la formulation de céphalexine en suspensions devrait être utilisée.

Surdosage :

Les symptômes d'une surdose orale peuvent inclure les suivants :

- Nausées;
- Vomissements;
- Douleurs abdominales;
- Diarrhée;
- Sang dans les urines.

Si vous croyez avoir pris trop de LUPIN-CEPHALEXIN, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LUPIN-CEPHALEXIN?

Cette liste ne renferme pas tous les effets secondaires que vous pourriez ressentir pendant que vous prenez LUPIN- CEPHALEXIN. Si vous présentez un effet secondaire qui ne figure pas sur cette liste, parlez-en avec votre professionnel de la santé.

Vous pourriez présenter de la diarrhée, des nausées, des vomissements, des selles molles, des douleurs abdominales, un érythème fessier, une vaginite ou des pertes blanches, des étourdissements, de la fatigue, des maux de tête, des symptômes d'agitation, de confusion ou d'hallucination, ou d'autres symptômes que vous ne comprenez pas. Vous devriez mentionner le plus tôt possible à votre professionnel de la santé les symptômes que vous avez observés, le cas échéant.

Des cas de vertige (perte d'équilibre ou instabilité), d'acouphène (bourdonnement d'oreilles), de perte auditive et de modification du comportement ont été signalés chez de jeunes enfants.

LUPIN-CEPHALEXIN peut également causer des effets comme le jaunissement du blanc des yeux ou de la peau (ictère) ou une inflammation du foie (hépatite).

Effets secondaires graves : fréquence et procédure à suivre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
RARE			
Symptômes d'une grave inflammation de la muqueuse intestinale (colite à <i>Clostridium difficile</i>) : <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhée persistante; • Diarrhée sanglante ou aqueuse; • Douleurs abdominales ou crampes d'estomac; • Selles glaireuses ou sanguinolentes. 			✓
Graves réactions cutanées : <ul style="list-style-type: none"> • Éruption cutanée pouvant causer des ampoules et des lésions ressemblant à de petites cibles (taches au centre foncé entouré d'une région plus pâle, elle-même entourée d'un anneau foncé); • Éruption cutanée étendue s'accompagnant d'ampoules et de surfaces de peau qui pèlent sur la plupart des régions du corps, en particulier autour de la bouche, du nez, des yeux et des organes génitaux. 			✓

Si vous présentez un symptôme incommodant ou ressentez un effet secondaire qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de nuire à vos activités quotidiennes, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires qu'on soupçonne d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant la page Web consacrée à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffetcanada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur;
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

Suspension orale :

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Garder le contenant hermétiquement fermé et à l'abri de la lumière. Garder hors de vue et de portée des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de LUPIN-CEPHALEXIN :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Procurez-vous la monographie de produit intégrale, qui a été rédigée à l'intention des professionnels de la santé et qui contient les renseignements sur le médicament à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpbdpp/index-fra.jsp>) ou en communiquant avec le fabricant en composant le 1-844-587-4623.

Le présent dépliant a été rédigé par :
Lupin Pharma Canada Ltd.
1001 De Maisonneuve Est, Bureau 304
Montréal, Québec
H2L 4P9

Dernière révision: 20 septembre 2019