

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrKEFLEX^{MD}

(Comprimés et suspensions orales de céphalexine)
250 mg, 500 mg, 125 mg/5 mL et 250 mg/5 mL

Antibiotique

PENDOPHARM, Division of Pharmascience Inc.
6111 Royalmount, Suite 100
Montréal, Québec
H4P 2T4

Date de révision:
17 mars 2020

Numéro de contrôle de la présentation: 233620

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrKEFLEX^{MD}

(Comprimés et suspensions orales de céphalexine)
250 mg, 500 mg, 125 mg/5 mL et 250 mg/5 mL

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique

ACTION

La céphalexine a une action bactéricide contre de nombreux organismes gram positifs et gram négatifs. Des tests *in vitro* montrent que les céphalosporines sont bactéricides par leur inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire⁽¹⁵⁾.

INDICATIONS

KEFLEX^{MD} (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), de la peau et des tissus mous^(6, 7), lorsque les infections sont causées par des 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 KEFLEX^{MD} et d'autres antibiotiques, il faut utiliser KEFLEX^{MD} 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

Le KEFLEX^{MD} (céphalexine) est contre-indiqué chez les patients présentant des allergies connues aux antibiotiques du groupe des céphalosporines.

MISES EN GARDE

Avant un traitement avec KEFLEX^{MD} (céphalexine), 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. KEFLEX^{MD} doit être administré avec précaution chez les

patients allergiques à la pénicilline. Selon certaines données probantes, il y aurait une sensibilité croisée entre les pénicillines et les céphalosporines. Des réactions graves (dont l'anaphylaxie) aux deux types d'antibiotiques ont été signalées par des patients.

Les antibiotiques, y compris KEFLEX^{MD}, doivent être administrés avec précaution, et seulement lorsqu'absolument nécessaire, à tout patient ayant démontré une allergie quelconque, en particulier aux médicaments. Au cours des essais cliniques, 462 patients sur 12 917 avaient des antécédents d'allergie à la pénicilline (8). Vingt et un d'entre eux (environ 4,6 %) faisaient partie de ceux pouvant avoir des réactions allergiques possibles à la céphalexine.

Réactions indésirables cutanées graves

Des réactions indésirables cutanées graves (SCAR), tels que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux (DRESS), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), et la nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été rapportés en association avec l'utilisation d'antibiotiques bêta-lactamines. En cas de suspicion de SCAR, cessez de prendre KEFLEX^{MD} et un traitement et/ou des mesures appropriés doivent être suivis.

Gastrointestinal

Maladies associées à *Clostridium difficile*

Les maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été reportées avec l'usage de plusieurs antibactériens, incluant KEFLEX^{MD}. 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 colon 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 colon and permettre la croissance de la *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit des toxines A et B, qui contribuent au développement de MACD. MACD peut être associées 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 appliquée. Les cas légers de MACD réagissent généralement au retrait du médicament mais qui ne sont pas dirigés directement à la *Clostridium difficile*. Dans des cas modérés a sévère, 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 peut être effectuée dans des cas très sévères (*voir* EFFETS INDESIRABLES).

Sensibilité et résistance

Émergence de bactéries résistantes aux médicaments

Prescrire KEFLEX^{MD} s'il n'y 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 suivis de près afin que les réactions indésirables ou les manifestations idiosyncrasiques inhabituelles puissent être détectées. Si une réaction allergique à KEFLEX^{MD} (céphalexine) se produit, il faut cesser son administration et traiter le patient à l'aide des agents habituels (par ex., épinéphrine ou autres amines pressives, antihistaminiques ou corticostéroïdes).

L'utilisation prolongée de KEFLEX^{MD} peut entraîner une prolifération de microorganismes résistants. Une surveillance étroite du patient est essentielle. Si une surinfection survient au cours du traitement, des mesures appropriées doivent être prises.

KEFLEX^{MD} doit être administré avec prudence en présence d'une fonction rénale gravement altérée. 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 KEFLEX^{MD} 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 durant la grossesse n'a pas été établie.

Des résultats positifs au test de Coombs direct ont été signalés 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 à l'antiglobuline ou lorsqu'on effectue un test de Coombs chez un nouveau-né dont la mère avait reçu un traitement par une céphalosporine avant l'accouchement, il faut envisager la possibilité qu'un résultat positif au test Coombs puisse être attribuable au médicament.

Chez les patients traités par KEFLEX^{MD}, 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 12917 patients traités par KEFLEX^{MD} (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⁾. Chez 462 des patients ayant une allergie connue à la pénicilline, 4,6 % ont présenté une réaction allergique. Le Tableau 1 résume l'incidence des effets secondaires qui ont été signalés.

TABEAU 1: Effets secondaires signalés chez 12917 patients traités par KEFLEX^{MD}

	Relation avec le médicament			Nombre total de signalements	Pourcentage
	Probable/ défini	Incertain	Traitement interrompu		
Gastro-intestinal					
Diarrhée	87	77	31	164	1,3
Nausée	72	62	24	134	1,0
Vomissement	38	44	24	82	0,6
Dyspepsie/trouble gastro-intestinal	24	7	5	31	0,2
Crampes abdominales/douleur	9	8	5	17	0,1
Anorexie	11	6	2	17	0,1
Hypersensibilité					
Éruptions cutanées	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					
Moniliase génitale	42	11	6	53	0,8
Vaginite	15	11	4	26	0,4
Prurit vulvaire	10	5	-	15	0,2

Les autres effets indésirables moins souvent signalés comprennent : glossite/stomatite, moniliase 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, gonflement de la nuque, 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 seulement deux patients ont dû être retirés des études en raison de ces résultats.

TABLEAU 2: Anomalies des résultats de laboratoire

	Relation avec le médicament			Pourcentage
	Probable/défini	Incertain	Nombre de signalements	
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

Les autres valeurs anormales moins souvent signalées comprennent : taux de créatinine, de bilirubine et de cholestérol élevés, taux de plaquettes, d'hémoglobine et/ou d'hématocrite peu élevés.

Les effets indésirables suivants ont été signalés pendant la période de surveillance après la commercialisation du médicament :

Gastro-intestinal

Des symptômes de colite pseudomembraneuse peuvent se manifester pendant ou après l'antibiothérapie. De la nausée et des vomissements ont été signalés. La diarrhée était l'effet indésirable le plus fréquent, mais elle était très rarement assez grave pour justifier l'arrêt du traitement. Des cas de dyspepsie et de douleur abdominale ont aussi été signalés. Une hépatite transitoire et un ictère cholestatique ont été signalés comme avec certaines pénicillines et certaines d'autres céphalosporines.

Hypersensibilité

Des réactions allergiques sous forme d'éruption cutanée, d'urticaire, d'œdème de Quincke, d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson ou d'épidermolyse bulleuse toxique ont été signalées. Ces réactions se sont généralement résorbées après l'arrêt du traitement. Dans certaines de ces réactions, un traitement de soutien peut s'avérer nécessaire. Des cas d'anaphylaxie ont également été signalés.

Les autres réactions comprennent des cas de prurit anal et génital, de moniliase génitale, de vaginite et de leucorrhée, d'étourdissements, de fatigue, de céphalée, d'agitation, de confusion, d'hallucinations, d'arthralgie, d'arthrite et de troubles articulaires. Des cas de néphrite interstitielle réversible, d'éosinophilie, de neutropénie, de leucopénie, de thrombocytopénie et de légères augmentations des taux de SGOT et de SGPT ont aussi été signalés.

Des vertiges, de l'acouphène, des pertes auditives et des changements de comportement ont été

signalés chez de jeunes enfants traités avec la céphalexine.

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 inclure une nausée, des vomissements, des douleurs épigastriques, de la diarrhée et de l'hématurie. Si d'autres symptômes se manifestent, ils sont probablement dus à une maladie sous-jacente, à une réaction allergique ou aux effets d'une intoxication associée à un autre médicament pris en association.

Traitement

Un lavage gastrique 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 diminuée en administrant du charbon activé qui, dans bien des cas, est 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. Des doses répétées de charbon peuvent, avec le temps, accélérer l'élimination de certains médicaments ayant été absorbés. Protéger les voies respiratoires du patient lors de l'utilisation de la vidange gastrique ou 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 traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

KEFLEX^{MD} (céphalexine) est administré par voie orale. La dose pour un adulte varie entre 1 et 4 g par jour, en doses fractionnées. La dose normale pour un adulte est de 1 g par jour et est administrée en doses fractionnées à toutes les 6 heures. Des doses plus élevées peuvent s'avérer nécessaires pour les infections plus graves ou celles causées par des organismes moins sensibles à l'antibiotique. Si des doses quotidiennes de KEFLEX^{MD} 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 à toutes les 6 heures.

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

KEFLEX^{MD} EN SUSPENSION

POIDS DE L'ENFANT	125 mg/5 mL	250 mg/5 mL
10 kg (22 lb)	1/2 à 1 c. à thé q.i.d.	--
20 kg (44 lb)	1 à 2 c. à thé q.i.d.	1/2 à 1 c. à thé q.i.d.
40 kg (88 lb)	2 à 4 c. à thé q.i.d.	1 à 2 c. à thé q.i.d.
OR		
10 kg (22 lb)	1 à 2 c. à thé b.i.d.	-
20 kg (44 lb)	2 à 4 c. à thé b.i.d.	1 à 2 c. à thé b.i.d.
40 kg (88 lb)	4 à 8 c. à thé b.i.d.	2 à 4 c. à thé b.i.d.

Dans les cas d'infections graves, la dose peut être doublée.

Dans les cas d'infections à streptocoques bêta-hémolytiques, le traitement par KEFLEX^{MD} doit être administré pour une durée d'au moins dix jours.

Pour obtenir des taux maximaux, KEFLEX^{MD} doit être administré lorsque l'estomac est vide.

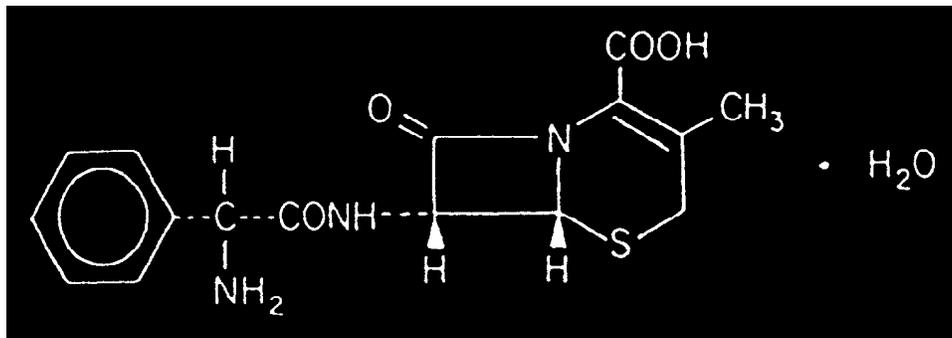
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom commercial: KEFLEX^{MD}

Nom commun: Monohydrate de céphalexine

Nom chimique: acide 7-(D-2-amino-2-phényle-acétamido) -3-méthyle-3-céphème-4-carboxylique monohydraté.



Formule moléculaire: C₁₆H₁₇N₃O₄S • H₂O

Masse moléculaire: 365.40 g/mol

Propriétés physicochimiques

Description: La céphalexine est un solide cristallin blanc cassé, ayant un goût amer et dégageant une légère odeur sulfureuse. Il s'agit d'un composé zwitterionique et se présente essentiellement comme un sel interne à des pH variant de 3 à 7. Elle est disponible sous sa forme monohydratée. Le composé à l'état sec est relativement stable et peut être conservé à température ambiante (25°C).

FORMES POSOLOGIQUES

Chaque comprimé de 250 mg de KEFLEX^{MD} contient 250 mg de céphalexine (no 1894), Identicode U-57, et contient les ingrédients non-médicinaux suivants : amidon, amidon prégélatinisé, dioxyde de titane, glycérine, glycolate d'amidon de sodium, hydroxypropyle de méthylcellulose, méthylcellulose, poudre d'acide stéarique, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium et talc.

KEFLEX^{MD} est offert en bouteilles de 100 et 500 comprimés.

Chaque comprimé de 500 mg de KEFLEX^{MD} contient 500 mg de céphalexine (no 1895), Identicode U-49, et contient les ingrédients non-médicinaux suivants : Dioxyde de titane, glycérine, glycolate d'amidon de sodium, hydroxypropyle de méthylcellulose, méthylcellulose, povidone, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium et talc. Les comprimés de 500 mg de KEFLEX^{MD} est offert en bouteilles de 100 et 250 comprimés.

La suspension orale 125 mg / 5 mL KEFLEX^{MD} contient 125 mg de céphalexine par 5 mL (no M-201), Identicode W-21 et contient les ingrédients non-médicinaux suivants : AD&C Rouge No. 40, imitation de saveur de guarana, laurylsulfate de sodium, méthylcellulose, saccharose à granulation fine et saccharose silicone. La suspension orale 125 mg / 5 mL KEFLEX^{MD} est offerte en bouteilles de 100 et 200 mL

La suspension orale 250 mg / 5 mL KEFLEX^{MD} contient 250 mg de céphalexine par 5 mL (no M-202), Identicode W-68 et contient les ingrédients non-médicinaux suivants : AD&C Jaune No. 6, imitation de saveur de guarana, laurylsulfate de sodium, méthylcellulose, saccharose à granulation fine et saccharose silicone. La suspension orale 250 mg / 5 mL KEFLEX^{MD} est offerte en bouteilles de 100 et 200 mL

MICROBIOLOGIE

KEFLEX^{MD} (céphalexine) est actif contre les organismes in vitro suivants :

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

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

Streptococcus pneumonia

Escherichia coli

Hemophilus influenzae

Proteus mirabilis

Klebsiella pneumonia

Branhamella catarrhalis

KEFLEX^{MD} n'est pas actif contre la plupart des souches d'*Enterobacter*, de *Pr. morgani* et de *Pr. vulgaris*. Le médicament n'a pas d'activité contre les espèces *Pseudomonas* ou *Herellea*. Lors de tests in vitro, les staphylocoques ont présenté une résistance croisée entre KEFLEX^{MD} 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 la bactérie cliniquement isolée à KEFLEX^{MD}, exprimée en pourcentage cumulatif

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> (pénicillino-résistant)	158	41	82	88	98	99	100
<i>Staph. aureus</i> (pénicillino-sensitive)	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 (group A)</i>	262	84	91	96	99	100	100
<i>E. coli</i>	1165	1	9	40	76	88	92
<i>Klebsiella sp.</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

Il a été montré que, chez le chien, KEFLEX^{MD} est absorbé principalement dans le duodénum. Chez les chiens auxquels 10 mg/kg de KEFLEX^{MD} ont été administrés par voie intraveineuse, intramusculaire et orale, les taux sanguins étaient approximativement identiques après 1 heure et 45 minutes ⁽⁹⁾. Une grande partie du médicament est excrétée dans l'urine. Chez les rats, 5 % de la dose administrée a été recueillie dans la bile. La demi-vie sérique chez les rats et les souris est de 1,5 heure et de 45 minutes, respectivement. Des quantités non significatives pénètrent dans le liquide céphalo-rachidien des chiens et des singes. Des quantités variables peuvent se retrouver dans le lait maternel des rates. Chez le rat, KEFLEX^{MD} se répartit bien à travers divers tissus, particulièrement dans le foie et les reins (voir Tableau 4.)

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

TISSUE	mcg de céphalexine/g 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
Tissus	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

KEFLEX^{MD} est bien absorbé par voie orale et atteint efficacement des taux sanguins maximaux à l'intérieur d'une heure. (Figure 1)

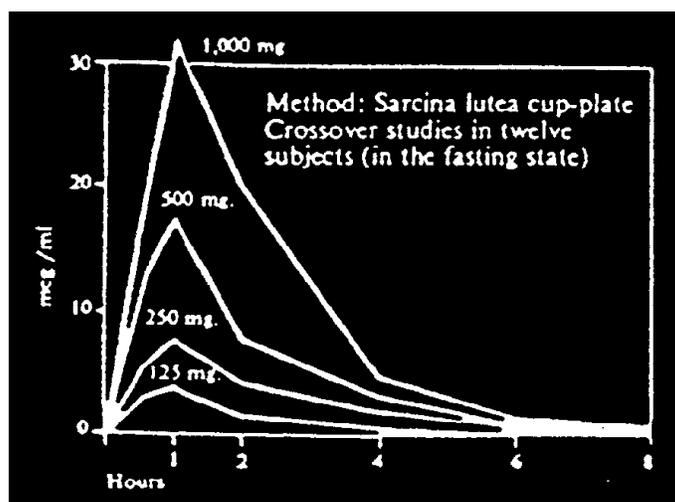


Figure 1: Concentrations sanguines de céphalexine en fonction de doses variées (sujets à jeun)

Moins de 10 % du KEFLEX^{MD} absorbé est lié aux protéines sériques à des concentrations supérieures à 1g/mL (10). Plus de 80% de la céphalexine est excrétée dans l'urine. Reflex reste stable en milieu acide. La présence d'aliments dans l'estomac retarde le début d'action du médicament, diminue la valeur et prolonge les concentrations sanguines maximales. Les patients qui prennent le médicament avec des aliments dans l'estomac excrètent environ 10 % moins de KEFLEX^{MD} dans leur urine que les patients à jeun.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Le Tableau 5 résume les données de toxicité aiguë⁽⁹⁾, lesquelles indiquent un faible potentiel de toxicité chez les souris, les rats, les chats, les chiens et les singes quand le médicament est administré par voie orale. Aucun signe de toxicité n'a été observé jusqu'à des doses administrées très élevées. Chez les souris, des cas de léthargie ou de dépression et d'anorexie d'une durée de 24 heures ont été observés après une seule dose orale de 2 à 4,5 g/kg. La diurèse a été observée.

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

ESPÈCE	VOIE ORALE	INTRAPÉRITONÉALE	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 dégénérescence hydropique de l'épithélium tubulaire, la ou les causes des décès demeurent incertaines. Une régénération de l'épithélium tubulaire a été observée 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. Chez la souris, les taux d'azote uréique dans le sang ont augmenté à 200 mg après 30 heures, mais sont revenus à la normale après 72 heures.

Le rat était beaucoup moins sensible à la céphalexine lorsqu'administrée par voie orale. Tous les rats ont survécu à une dose de 5 g/kg. Lors d'une analyse microscopique, aucune lésion n'a été observée dans les reins de ces animaux.

Chez les chats, les chiens et les singes, 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 les chiens et les chats, les taux de sérum sanguin 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.

Chez le singe, une seule dose orale de 400 mg/kg a été bien tolérée.

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

L'innocuité à long terme de la céphalexine a été démontrée lors d'études effectuées pendant un mois chez les rats, les chiens et les singes et par d'autres études d'une durée d'un an chez les rats et les chiens. La dose quotidienne maximale de 1 000 mg/kg a été bien tolérée chez les chiens et les singes.

Chez les rats, les seuls effets associés au médicament ont été un arrêt temporaire de la croissance, une diarrhée légère de courte durée et une hypertrophie du caecums et du côlon. Les chiens, quant à eux, ont temporairement perdu l'appétit en plus de présenter 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 g/mL. Des études à court terme ont montré que les chiens peuvent tolérer des doses encore plus élevées (de 1000 à 2000 mg/kg), les effets secondaires les plus graves étant la salivation et des vomissements. Chez les singes, les seuls effets secondaires observés ont été la salivation et la diarrhée modérée.

Les doses de 15 à 60 mg/kg/jour de céphalexine administrées par voie intraveineuse pendant 14 jours ont été bien tolérées par 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⁾. Dans une étude chez le rat, le taux de survie de la progéniture âgée de 12 et de 21 jours était significativement inférieur à celui des animaux témoins. Toutefois, dans une autre étude, ce taux était similaire à celui des animaux témoins.

BIBLIOGRAPHY

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, Kllsmiesz 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 cephalexin 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 cephalexin in the treatment of pneumococcal pneumonia. *Current Therapeutic Research* 1986;39(4):549-553.
15. Speight TM, Brogden RN, Avery GS: Cephalexin: a review of its antibacterial,

pharmacological and therapeutic properties. *Drugs* 1972;3(1--2):9-78.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

PrKEFLEX^{MD}

(Comprimés et suspensions orales de céphalexine)
250 mg, 500 mg, 125 mg/5 mL et 250 mg/5 mL

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

Pourquoi KEFLEX^{MD} est-il utilisé?

- KEFLEX^{MD} est utilisé pour le traitement de certaines infections des:
 - voies respiratoires;
 - oreilles (l'otite moyenne);
 - voies génito-urinaires;
 - os et des articulations;
 - peau et des tissus mous
- Les antibactériens tels que KEFLEX^{MD} sont destinés uniquement au traitement des infections bactériennes. Ils ne doivent pas être employés pour traiter les infections virales tels que le simple rhume.

Comment KEFLEX^{MD} agit-il?

- KEFLEX^{MD} est un antibactérien qui :
- arrête la croissance des bactéries
 - tue les bactéries

Quels sont les ingrédients de KEFLEX^{MD}?

Ingrédients médicinaux: Céphalexine

Ingrédients non-médicinaux :

Comprimés de 250 mg : Amidon, amidon prégélatinisé, dioxyde de titane, glycérine, glycolate d'amidon de sodium, hydroxypropyle de méthylcellulose, méthylcellulose, poudre d'acide stéarique, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium et talc.

Comprimés de 500 mg : Dioxyde de titane, glycérine, glycolate d'amidon de sodium, hydroxypropyle de méthylcellulose, méthylcellulose, povidone, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium et talc.

Solution orale de 125 mg / 5 mL : AD&C Rouge No. 40, imitation de saveur de guarana, laurylsulfate de sodium, méthylcellulose, saccharose à granulation fine et saccharose silicone.

Solution orale de 250 mg / 5 mL : AD&C Jaune No. 6, imitation de saveur de guarana,

laurylsulfate de sodium, méthylcellulose, saccharose à granulation fine et saccharose silicone.

KEFLEX^{MD} est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Comprimés de 250 mg: Offerts en bouteilles de 100 et de 500 comprimés.

Comprimés de 500 mg: Offerts en bouteilles de 100 et de 250 comprimés.

Suspension orale de 125 mg / 5 mL: Offerts en bouteilles de 100 et de 200 mL

Suspension orale de 250 mg / 5 mL: Offerts en bouteilles de 100 et de 200 mL

Ne prenez pas KEFLEX^{MD} si:

- êtes allergique à la céphalexine, aux antibiotiques de la famille des céphalosporines ou à tout autre ingrédient de KEFLEX^{MD}

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre KEFLEX^{MD}, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- vous êtes allergique ou réagissez mal aux pénicillines ou à d'autres antibiotiques
- vous avez des problèmes de foie
- vous êtes enceinte où planifier de l'être
- vous allaitez où planifier de le faire

Autres mises en garde qu'il faudrait savoir :

- L'utilisation d'un antibiotique tel que KEFLEX^{MD} peut causer la maladie associée à la Clostridium difficile (MACD). Voir « Effets secondaires graves », plus bas.
- KEFLEX^{MD} peut interférer avec certains résultats de test urinaires ou sanguins. Parler avec votre médecin si vous avez eu un test sanguin ou urinaire lors de la prise de KEFLEX^{MD}.

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

Comment prendre KEFLEX^{MD}:

- Prendre KEFLEX^{MD} oralement l'estomac vide.
- Même si votre état s'améliore au début du traitement, vous devez utiliser KEFLEX^{MD} exactement comme il vous a été prescrit.
- Une utilisation incorrecte ou excessive de KEFLEX^{MD} pourrait causer la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par KEFLEX^{MD} (résistance). Cela signifie que KEFLEX^{MD} pourrait ne plus être efficace pour vous plus tard.
- Ne pas partager votre médicament.

Dose habituelle:

Adultes:

La dose pour un adulte varie entre 1 et 4 g par jour, en doses fractionnées. La dose normale pour un adulte est de 1 g par jour et est administrée en doses fractionnées à toutes les 6 heures.

Enfants:

La dose quotidienne recommandée pour les enfants est de 25 à 50 mg/kg/jour en doses fractionnées à toutes les 6 heures.

Surdosage:

Les symptômes d'un surdosage lors de l'administration par voie orale peuvent inclure:

- nausée
- vomissements
- douleurs abdominales
- diarrhée
- sang dans l'urine

Si vous croyez avoir pris trop de KEFLEX^{MD}, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à KEFLEX^{MD}?

Ceux-ci ne sont pas tous les effets secondaires possibles lors de la prise de KEFLEX^{MD}. Si vous ressentez un effet indésirable qui n'est pas mentionnés, veuillez contacter votre professionnel de la santé.

Il est possible que vous présentiez des symptômes tels que diarrhée, nausées, vomissements, selles liquides, douleurs abdominales, érythème fessier, inflammation vaginale, étourdissements, fatigue, maux de têtes, agitation, confusion, hallucinations ou encore d'autres symptômes que vous ne comprenez pas. Dans ces cas, informez-en votre médecin aussitôt que possible si vous ressentez n'importe lequel de ces symptômes.

Des cas de vertiges (perte d'équilibre ou instabilité), acouphènes (bourdonnement dans l'oreille), perte auditives ou changement du comportement ont été reportés chez les jeunes enfants.

KEFLEX^{MD} peut causer les effets de jaunissement du blanc des yeux ou de la peau (ictère) ou une inflammation du foie (hépatite) s'accompagnant de symptômes tels que douleurs abdominales, vomissements et des nausées.

Effets secondaires graves			
Symptôme / effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des conseils médicaux sans tarder
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
RARE			
Symptômes d'une inflammation de l'intestin sévère (colite due à la <i>Clostridium difficile</i>) : <ul style="list-style-type: none"> • diarrhée persistante • diarrhée liquide ou avec du sang • douleurs/crampes abdominales ou de l'estomac • selles contenant du sang/mucus 			✓
Réactions cutanées sévères : <ul style="list-style-type: none"> • éruptions cutanées, qui peut causer des ampoules et ressemble a de petites cibles (tache au centre foncé entourée d'une région plus pale avec un anneau foncé au bord) • éruptions cutanée large avec des ampoules et de la peau qui s'effrite sur la plupart des régions du corps particulièrement autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales 			✓

Effets secondaires graves			
Symptôme / effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des conseils médicaux sans tarder
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
<p>Réactions indésirables cutanées graves (SCAR) (réaction cutanée grave pouvant également toucher d'autres organes):</p> <ul style="list-style-type: none"> • la peau qui pèle, desquamation ou formation de cloques (avec ou sans pus) pouvant également affecter les yeux, la bouche, le nez ou les organes génitaux, démangeaisons, éruption cutanée grave, bosses sous la peau, douleurs cutanées, changements de couleur de la peau (rougeurs, jaunissement, violacé) • gonflement et rougeur des yeux ou du visage • sensation de grippe, fièvre, frissons, courbatures, ganglions enflés, toux • essoufflement, douleur à la poitrine ou malaise 			✓

Si vous avez des symptômes ou des effets secondaires qui ne sont pas présents dans la liste ci-dessus ou qui commencent à affecter vos activités quotidiennes, veuillez contacter votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnées d'être associées avec l'utilisation d'un produit de santé par:

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

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

Entreposage:

Comprimés :

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Garder hermétiquement fermé

Suspension orale :

Conserver la poudre sèche entre 15 °C et 30 °C. La suspension peut être gardée pendant 14 jours au réfrigérateur sans perte significative d'efficacité du produit.

Garder hermétiquement fermé. Bien agiter avant l'emploi.

Pour en savoir davantage au sujet de KEFLEX^{MD} vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); ou en téléphonant le manufacturier au 1-888-550-6060.

Le présent dépliant a été rédigé par :

PENDOPHARM, Division de/of Pharmascience Inc.

Montréal Canada

H4P 2T4

Dernière révision: 17 mars 2020