

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pr APO-CEPHALEX**

**Comprimés de céphalexine USP**

**250 mg et 500 mg**

**Antibiotique**

**APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9**

**DATE DE RÉVISION :  
16 septembre 2020**

**N° de contrôle : 242042**

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-CEPHALEX  
Comprimés de céphalexine USP  
250 mg et 500 mg

### 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 <sup>(15)</sup>.

#### Biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité a été menée auprès de volontaires humains en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption et d'excrétion urinaire ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique de 500 mg de céphalexine et après une nuit de jeûne [les patients ont reçu soit 2 comprimés APO-CEPHALEX à 250 mg, soit 2 comprimés Keflex à 250 mg]. Les résultats peuvent être résumés comme suit :

#### Données – Sérum

<u>Paramètre</u>	<u>Moyenne* ± É-T</u>		<u>Moyenne relative**</u> (%)	<u>Intervalle de confiance à 90</u> % (%)
	<u>APO-CEPHALEX</u>	<u>Keflex†</u>		
ASC <sub>T</sub> (mcg•h/mL)	34,9 ± 8,9	36,9 ± 12,0	96,1	91,6 - 100,8
C <sub>max</sub> (mcg/mL)	22,1 ± 5,8	23,4 ± 9,3	97,4	85,0 - 111,6
ASC <sub>I</sub> (mcg•h/mL)	36,7 ± 9,5	36,8 ± 12,2	96,3	92,3 - 100,4
t <sub>max</sub> (h)	1,00 ± 0,26	1,00 ± 0,27	87,5	
λ (h <sup>-1</sup> )	0,703 ± 0,111	0,728 ± 0,165	96,5	
t <sub>½</sub> (h)	1,01 ± 0,19	1,00 ± 0,24	101,2	

\* Pour données brutes.

\*\* Selon les moyennes géométriques pour l'ASC<sub>T</sub>, l'ASC<sub>I</sub> et la C<sub>max</sub>, et selon les moyennes arithmétiques pour le t<sub>max</sub>, la λ et la t<sub>½</sub>.

#### Données – Urine

<u>Paramètre</u>	<u>Moyenne* ± É-T</u>		<u>Moyenne relative**</u> (%)	<u>Intervalle de confiance à 90</u> % (%)
	<u>APO-CEPHALEX</u>	<u>Keflex†</u>		

Paramètre	Moyenne* ± É-T		Moyenne relative** (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
	APO-CEPHALEX	Keflex†		
CUMEX (mg)	359 ± 113	324 ± 113	110,0	97,4 - 124,2
EXRMAX (mg/h)	175 ± 77	143 ± 69	124,6	
EXTMAX (h)	1,50 ± 0,59	1,50 ± 0,86	96,1	

\* Pour données brutes. Dans le cas du paramètre EXTMAX, il s'agit de valeurs médianes.

\*\* Selon les moyennes géométriques pour l'ASC<sub>T</sub>, l'ASC<sub>I</sub> et la C<sub>max</sub>, selon les moyennes arithmétiques pour le t<sub>max</sub>, λ et la t<sub>½</sub>.

† Keflex est fabriqué par Eli Lilly Canada Inc. et a été acheté au Canada.

## **INDICATIONS**

APO-CEPHALEX peut être indiqué pour le traitement des infections bactériennes des voies respiratoires <sup>(1, 12)</sup> (13, 14), de l'oreille (otite moyenne) <sup>(1, 2)</sup>, des voies génito-urinaires <sup>(3)</sup>, des os et des articulations <sup>(4, 5)</sup>, de la peau et des tissus mous <sup>(6, 7)</sup>, 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 d'APO-CEPHALEX et d'autres antibiotiques, il faut utiliser APO-CEPHALEX 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**

APO-CEPHALEX est contre-indiqué chez les patients présentant des allergies connues aux antibiotiques du groupe des céphalosporines.

## **MISES EN GARDE**

Avant un traitement par l'APO-CEPHALEX, 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.

L'APO-CEPHALEX doit être administrée avec précaution chez les patients allergiques à la pénicilline. Selon certaines données probantes, il y aurait une allergénicité 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 APO-CEPHALEX, doivent être administrés avec précaution, et seulement en cas de nécessité absolue, 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<sup>(8)</sup>. Vingt et un d'entre eux (environ 4,6 %) faisaient partie du groupe 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 APO-CEPHALEX 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 APO-CEPHALEX. 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 APO-CEPHALEX 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 l'APO-CEPHALEX se produit, 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'utilisation prolongée de l'APO-CEPHALEX 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.

APO-CEPHALEX 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 peut être plus faible que celle qui est généralement recommandée. Si l'APO-CEPHALEX doit être utilisée 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, p. 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. Dans le cadre 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 sous APO-CEPHALEX, 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<sup>MD</sup> (bandelettes pour dosage du glucose enzymatique, USP).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

Lors d'essais cliniques formels, 771 (6 %) des 12 917 patients sous céphalexine ont signalé des effets indésirables; chez 385 patients (3 %) de ces patients, les réactions indésirables ont été considérées comme étant liées au médicament<sup>(8)</sup>. 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.

**TABLEAU 1**  
**Effets secondaires signalés chez 12 917 patients sous céphalexine**

	<b><u>Relation avec le médicament</u></b>			<b>Nombre total de signalements</b>	<b>Pourcentage</b>
	<b>Probable/ défini</b>	<b>Incertain</b>	<b>Traitement interrompu</b>		
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

	<u>Relation avec le médicament</u>		Nombre de signalements	Pourcentage
	Probable/défini	Incertain		
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 sous 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. On peut diminuer l'absorption de médicaments par le tractus gastro-intestinal 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 de 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**

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

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

Dans les cas d'infections à streptocoques bêta-hémolytiques, le traitement par APO-CEPHALEX doit être administré pour une durée d'au moins dix jours.

Pour obtenir des taux maximaux, APO-CEPHALEX doit être administré lorsque l'estomac est vide.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

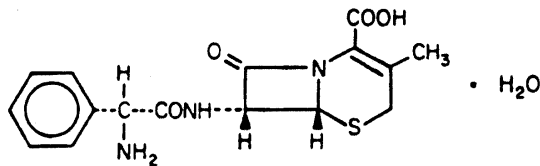
### Substance pharmaceutique :

Nom propre : Monohydrate de céphalexine

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

Formule moléculaire :  $C_{16}H_{17}N_3O_4S \cdot H_2O$

Formule développée :



Masse moléculaire : 365,42 g/mol

Description : La monohydrate de céphalexine est une poudre cristalline blanche à blanc crème, qui dégage une odeur caractéristique. Elle est soluble dans l'eau à environ 1,2 % p/v (à une température de 25 °C); le pH d'une suspension à 5 % p/v est de 3,0 à 5,5. Son pKa est de 5,2 (carboxyl) et de 7,3 (amino). Les coefficients de partage du zwitterion et de l'espèce anionique sont de 0,017 et de 0,274, respectivement.

## Composition

En plus de la monohydrate de céphalexine, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide stéarique, AD&C jaune no 6, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl méthylcellulose, polyéthylène glycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium..

## Recommandations relatives à la stabilité et à l'entreposage

Conserver à la température ambiante (15°C et 30 °C). Délivrer dans un contenant hermétique. À l'abri de la lumière, car une exposition prolongée à la lumière peut causer une décoloration de l'enrobage.

## **PRÉSENTAT ION DES FORMES POSOLOGIQUES**

APO-CEPHALEX 250 mg : Chaque comprimé orange, pelliculé et en forme de capsule, porte l'inscription « APO-250 » sur un côté et renferme céphalexine monohydrate équivalent à 250 mg de céphalexine. Offert en bouteilles de 100 et 1 000 comprimés.

APO-CEPHALEX 500 mg : Chaque comprimé orange, sécable, pelliculé et en forme de capsule, porte l'inscription « APO 500 » sur un côté et renferme céphalexine monohydrate équivalent à 500 mg de céphalexine. Offert en bouteilles de 100 et 500 comprimés.

## **MICROBIOLOGIE**

La céphalexine est active contre les organismes *in vitro* suivants :

Les streptocoques bêta-hémolytiques et autres streptocoques (de nombreuses 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).

*Streptococcus pneumoniae*

*Escherichia coli*

*Hemophilus influenzae*

*Proteus mirabilis*

*Klebsiella pneumoniae*

*Branhamella catarrhalis*

La céphalexine n'est pas active 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 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** <sup>(11)</sup> : Sensibilité de la bactérie cliniquement isolée à la céphalexine, exprimée en pourcentage cumulatif

ORGANISME	NOMBRE D'ISOLATS	<u>CONCENTRATION MINIMALE INHIBITRICE</u> (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>Souche pneumoniae</i>	259	57	94	100	100	100	100
<i>Souche pyogenes</i> (groupe A)	262	84	91	96	99	100	100
<i>E. coli</i>	1 165	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 :**

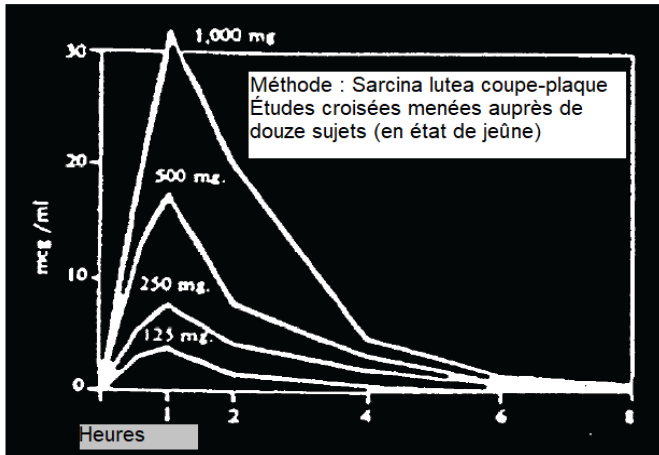
On a montré que, chez le chien, la céphalexine est absorbée principalement dans le duodénum. Chez les chiens auxquels 10 mg/kg de céphalexine ont été administrés par voie intraveineuse, intramusculaire et orale, les taux sanguins étaient approximativement identiques après 1 heure et 45 minutes <sup>(9)</sup>. 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 trouver 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 tableau 4.)

**TABLEAU 4** Concentration tissulaire de la céphalexine-<sup>14</sup>C chez les rats et les souris après une seule dose de céphalexine-<sup>14</sup>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 adipeux	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 en l'espace d'une heure. (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 à des concentrations supérieures à 1g/mL <sup>(10)</sup>. 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 le début d'action du médicament, diminue la valeur maximale et prolonge les concentrations sanguines. Les patients qui prennent le médicament avec des aliments dans l'estomac excrètent environ 10 % moins de céphalexine dans leur urine que les patients à jeun.

## TOXICOLOGIE

### **Toxicité aiguë**

Le tableau 5 résume les données de toxicité aiguë <sup>(9)</sup>, 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 DL<sub>50</sub> (g/kg)

ESPÈCE	VOIE ORALE	INTRAPÉRITONÉALE	INTRAVEINEUSE
--------	------------	------------------	---------------

Souris	1,6 – 6,2	0,4 – 1,6	≥ 0,7
Rat	≥ 5,0 (DL <sub>0</sub> )	≥ 3,65	≥ 0,7 (DL <sub>0</sub> )
(Sevré)	≥ 4,0		
(Nouveau-né)	≥ 3,0		
Chat	≥ 1,0 (DL <sub>0</sub> )	≥ 1,0	≥ 0,1 (DL <sub>0</sub> )
Chien	≥ 2,0 (DL <sub>0</sub> )*	≥ 0,5 - ≥ 1,0	≥ 0,1 (DL <sub>0</sub> )
Singe	≥ 1,0 (DL <sub>0</sub> )*		

\* 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 touchés par l'administration d'une dose de 1 000 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 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 semblables 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 caecum 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 1 000 à 2 000 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 rejets, mais elles n'ont pas été considérées comme étant associées au médicament <sup>(9)</sup>. 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 semblable à celui des animaux témoins.



## **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 JF Jr. et 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, Killsmiesz 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, HC Jr. 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.
16. Monographie de Keflex® (comprimés et suspensions orales de céphalexine), 250 mg, 500 mg, 125 mg/5 mL et 250 mg/5 mL. PENDOPHARM. Division de Pharmascience Inc. Date de révision : 17 mars 2020 (Numéro de contrôle : 233620).

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

**RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT**

**PrAPO-CEPHALEX**

Comprimés de céphalexine USP

250 mg et 500 mg

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre APO-CEPHALEX 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 d'APO-CEPHALEX.

**Pourquoi APO-CEPHALEX est-il utilisé?**

- APO-CEPHALEX 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 qu'APO-CEPHALEX 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 APO-CEPHALEX agit-il?**

APO-CEPHALEX est un antibactérien qui :

- arrête la croissance des bactéries
- tue les bactéries

**Quels sont les ingrédients d'APO-CEPHALEX?**

Ingrédients médicinaux: Céphalexine

Ingrédients non-médicinaux :

Acide stéarique, AD&C jaune no 6, cellulose microcristalline, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol de stéarate de magnésium,

**APO-CEPHALEX est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

**Comprimés de 250 mg:** Offerts en bouteilles de 100 et de 1000 comprimés.

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

**Ne prenez pas APO-CEPHALEX si:**

- êtes allergique à la céphalexine, aux antibiotiques de la famille des céphalosporines ou à tout autre ingrédient d'APO-CEPHALEX

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-CEPHALEX, 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 avez des problèmes rénaux
- vous êtes enceinte ou planifiez de l'être

- vous allaitez où planifier de le faire

Autres mises en garde qu'il faudrait savoir :

- L'utilisation d'un antibiotique tel qu'APO-CEPHALEX peut causer la maladie associée à la Clostridium difficile (MACD). Voir « Effets secondaires graves », plus bas.
- APO-CEPHALEX 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 d'APO-CEPHALEX.

**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 APO-CEPHALEX:**

- Prendre APO-CEPHALEX oralement l'estomac vide.
- Même si votre état s'améliore au début du traitement, vous devez utiliser APO-CEPHALEX exactement comme il vous a été prescrit.
- Une utilisation incorrecte ou excessive d'APO-CEPHALEX pourrait causer la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par APO-CEPHALEX (résistance). Cela signifie qu'APO-CEPHALEX 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 d'APO-CEPHALEX, 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 APO-CEPHALEX?**

Ceux-ci ne sont pas tous les effets secondaires possibles lors de la prise d'APO-CEPHALEX. 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.

APO-CEPHALEX 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.

<b>Effets secondaires graves</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Parlez à votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez des conseils médicaux sans tarder</b>
	<b>Dans les cas sévères seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>RARE</b>			
Symptômes d'une inflammation de l'intestin sévère (colite due à la Clostridium difficile) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• diarrhée persistante</li> <li>• diarrhée liquide ou avec du sang</li> <li>• douleurs/crampes abdominales ou de l'estomac</li> <li>• selles contenant du sang/mucus</li> </ul>			√
Réactions cutanées sévères : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> <li>• 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</li> </ul>			√
Réactions indésirables cutanées graves (SCAR) (réaction cutanée graves pouvant également toucher d'autres organes): <ul style="list-style-type: none"> <li>• la peau qui pèle, desquamation ou formation de</li> </ul>			√

<p>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)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• gonflement et rougeur des yeux ou du visage</li> <li>• sensation de grippe, fièvre, frissons, courbatures, ganglions enflés, toux</li> <li>• essoufflement, douleur à la poitrine ou malaise</li> </ul>			
---	--	--	--

Si vous avez des symptômes ou des effets secondaires qui ne sont pas présents dans la liste cidessus 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 soupçonnés d'être associé 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 à la température ambiante (15°C et 30 °C). Délivrer dans un contenant hermétique. À l'abri de la lumière, car une exposition prolongée à la lumière peut causer une décoloration de l'enrobage.

**Pour en savoir davantage au sujet d'APO-CEPHALEX vous pouvez :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient les renseignements sur le médicament destinés aux patients), en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Ce dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Date de revision 16 septembre 2020