

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr JAMP Cephalexin
Comprimés de céphalexine USP
250 mg et 500 mg

ANTIBIOTIQUE

JAMP Pharma Corporation
1310 rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3

Date de révision :
Le 5 décembre 2019

Numéro de contrôle : 224809

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr JAMP Cephalexin
Comprimés de céphalexine USP
250 mg et 500 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique

MODE D'ACTION

Cephalexin est bactéricide contre plusieurs microorganismes à Gram positif et à Gram négatif. D'après les épreuves effectuées *in vitro*, l'effet bactéricide des céphalosporines découle de l'inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne¹⁵.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

JAMP Cephalexin peut être indiqué pour le traitement des infections bactériennes des voies respiratoires^{1,12,13,14}, mais aussi de l'otite moyenne^{1,2}, des voies génito-urinaires³, des os et des articulations^{4,5}, de la peau et des tissus mous^{6,7}, si lesdites infections sont causées par des microorganismes sensibles. Cultures et épreuves de sensibilité doivent donc être effectuées.

Pour réduire l'émergence de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité de JAMP Cephalexin et d'autres antibiotiques, il faut utiliser JAMP 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

JAMP Cephalexin (céphalexine) est contre-indiqué chez les patients présentant une allergie connue aux céphalosporines.

MISES EN GARDE

L'établissement d'une antibiothérapie par JAMP Cephalexin (céphalexine) doit être précédé d'une évaluation détaillée des antécédents d'hypersensibilité aux céphalosporines, aux

pénicillines et aux autres médicaments.

JAMP Cephalexin doit être administré avec grande prudence chez les patients hypersensibles aux pénicillines, car il existe certaines preuves d'allergénicité croisée entre les pénicillines et les céphalosporines. Certains comptes rendus font d'ailleurs état de patients ayant présenté une réaction grave (dont l'anaphylaxie) aux deux classes d'antibiotiques.

Appareil digestif

Maladies associées à *Clostridium difficile*

Les maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été reportées avec l'usage de plusieurs antibactériens, incluant JAMP Cephalexin. 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 mégacolon 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 appliquées. 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 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 peut être effectuée dans des cas très sévères (*voir EFFETS INDESIRABLES*).

Sensibilité et résistance

Émergence de bactéries résistantes aux médicaments

Prescrire JAMP Cephalexin 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 dans le cas de tout médicament, il faut surveiller de près l'apparition d'effets secondaires ou de manifestations idiosyncrasiques médicamenteuses. En cas de réaction allergique à JAMP Cephalexin (céphalexine), il faut interrompre l'administration du médicament et amorcer un traitement à l'aide des agents habituels (p. ex. épinéphrine ou autres amines pressives, antihistaminiques ou encore corticostéroïdes).

L'utilisation prolongée de JAMP Cephalexin peut entraîner la prolifération de microorganismes résistants. Il est donc essentiel d'observer attentivement le patient et de prendre des mesures appropriées en cas de surinfection durant le traitement.

JAMP Cephalexin doit être utilisé avec prudence en présence d'insuffisance rénale marquée. Pareille circonstance nécessite une observation clinique minutieuse et des épreuves de laboratoire appropriées, car pour demeurer sûre, la posologie pourrait devoir être inférieure à celle habituellement recommandée.

Une évaluation périodique des fonctions hématologique, rénale et hépatique doit être effectuée dans le cas des patients appelés à recevoir JAMP Cephalexin pendant une période prolongée.

L'antibiothérapie doit, le cas échéant, être accompagnée d'interventions chirurgicales appropriées, p. ex. l'incision et le drainage des abcès.

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

Des cas de test de Coombs direct positif ont été signalés chez des patients sous céphalosporines. Par conséquent, lors des analyses hématologiques ou des épreuves de compatibilité croisée, lorsqu'un test à l'antiglobuline est effectué sur les hématies du receveur, ou encore lorsqu'un test de Coombs est effectué chez un nouveau-né dont la mère a reçu un traitement par une céphalosporine avant l'accouchement, on doit tenir compte du fait qu'un résultat positif peut être attribuable à l'antibiotique.

Pendant le traitement par JAMP Cephalexin, l'utilisation de la solution de Benedict, de la liqueur de Fehling ou des comprimés Clinitest peut donner un résultat faussement positif dans le dépistage de la glycosurie, ce qui n'est pas le cas avec les bandelettes Tes-Tape® (ruban pour test glycosurique enzymatique USP).

EFFETS INDÉSIRABLES

Parmi les 12 917 patients ayant été traités par la céphalexine au cours d'essais cliniques formels, 771 (6 %) ont signalé avoir eu des effets indésirables. De ce nombre, 385 (3 %) ont été considérés comme ayant eu un effet lié au médicament⁸. Dans cet effectif, 462 patients avaient une hypersensibilité connue à la pénicilline et 4,6 % d'entre eux ont eu une réaction. Le tableau I présente la fréquence des effets indésirables observés dans l'ensemble des patients.

Tableau I — Effets indésirables observés chez les 12 917 patients ayant été traités par la céphaline au cours des essais cliniques

	Lien avec le médicament : probable/certain	Lien avec le médicament : incertain	Abandon du traitement	Total des cas signalés	Pourcentage
Effets sur l'appareil digestif					
Diarrhée	87	77	31	164	1,3
Nausées	72	62	24	134	1,0
Vomissements	38	44	24	82	0,6
Dyspepsie/malaises GI	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
Effets sur le SNC					
Céphalées	7	11	6	18	0,1
Effets sur l'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 ont été observés moins fréquemment, qui comprennent les manifestations suivantes : glossite/stomatite, candidose buccale, prurit anal, gastro-entérite, fièvre, prurit, test de Coombs direct positif, allergie/anaphylaxie, intertrigo, œdème de Quincke, étourdissements, paresthésie, somnolence, hallucinations visuelles/diplopie, insomnie, tremblements, leucorrhée, dysurie, malaise/fatigue, surinfection, myalgie/dorsalgie, œdème de la nuque, dyspnée, arythmie cardiaque et vasodilatation.

Des résultats biochimiques anormaux ont été observés chez 170 (1,3 %) patients, mais ces anomalies ne présentaient pas de profil constant et seuls 2 patients ont abandonné l'étude en raison de ces anomalies.

Tableau II — Valeurs anormales des analyses de laboratoire

	Lien avec le médicament			
	Probable/certain	Incertain	Total des cas	Pourcentage
Hématologie				
Éosinophilie	27	18	45	0,4
Biochimie				
Hausse de la phosphatase alcaline	9	15	24	0,2
Hausse de la SGOT	11	21	32	0,3
Hausse de la SGPT	6	16	22	0,2
Fonction rénale				
Hausse de l'azote uréique du sang	3	11	14	0,1

D'autres anomalies ont été signalées, moins fréquemment, notamment une hausse de la créatinine, de la bilirubine et du cholestérol, et une diminution des plaquettes, de l'hémoglobine et/ou de l'hématocrite.

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation du produit.

Appareil digestif : Des symptômes de colite pseudomembraneuse peuvent apparaître durant l'antibiothérapie, ou après. Des cas de nausées et de vomissements ont été signalés. L'effet le plus fréquent, la diarrhée, n'a que très rarement été grave au point de justifier l'arrêt du traitement. Des cas de dyspepsie et de douleur abdominale ont également été observés. De même qu'avec certaines pénicillines et autres céphalosporines, une hépatite et un ictère cholestatique transitoires ont été signalés.

Hypersensibilité : Des réactions allergiques se manifestant sous la forme d'éruptions cutanées, d'urticaire, d'œdème de Quincke, d'érythème polymorphe, de syndrome de Stevens-Johnson ou d'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse ont été observées. En général, ces réactions se sont estompées à l'arrêt du traitement. Certaines d'entre elles peuvent toutefois nécessiter l'administration d'un traitement de soutien. Des cas d'anaphylaxie ont aussi été signalés.

Prurit anal et génital, candidose génitale, vaginite et écoulement vaginal, étourdissements, fatigue, céphalées, agitation, confusion, hallucinations, arthralgie, arthrite et troubles articulaires font partie des autres réactions qui ont été observées, auxquelles s'ajoutent des cas signalés de néphrite interstitielle réversible, d'éosinophilie, de neutropénie, de leucopénie, de thrombocytopénie et de hausse légère de la SGOT et de la SGPT.

Chez les jeunes enfants, l'emploi de la céphalexine a donné lieu à des cas de vertige, d'acouphène, de surdité et de changements comportementaux.

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 du surdosage oral peuvent comprendre des nausées, des vomissements, des troubles épigastriques, de la diarrhée et de l'hématurie. Les autres symptômes, le cas échéant, seront dus à une maladie sous-jacente, à une réaction allergique ou aux effets toxiques d'un deuxième médicament.

Traitement : La décontamination gastro-intestinale ne devrait pas être nécessaire, à moins que la quantité de céphalexine ingérée ne soit 5 à 10 fois plus élevée que la dose normale.

Protéger les voies respiratoires de la victime et assurer le soutien de la ventilation et de l'irrigation sanguine. Surveiller méticuleusement les signes vitaux, les gaz du sang, les électrolytes sériques, etc., et faire en sorte que ces paramètres demeurent à l'intérieur des limites acceptables. Plus efficace que l'induction du vomissement ou le lavage gastrique dans bien des cas, l'administration de charbon activé peut réduire l'absorption des médicaments dans le tractus gastro-intestinal ; on recommande donc d'envisager cette mesure en sus du lavage gastrique, ou à la place de ce dernier. L'administration de doses répétées de charbon activé sur une certaine période peut accélérer l'élimination de certains médicaments après leur absorption. Les voies respiratoires du patient doivent être dûment protégées pendant le lavage gastrique ou l'administration de charbon.

La diurèse forcée, la dialyse péritonéale, l'hémodialyse et l'hémoperfusion sur charbon ne sont

pas des mesures reconnues comme bénéfiques dans les cas de surdosage de céphalexine. Il serait d'ailleurs extrêmement peu probable que l'une de ces interventions fût indiquée.

En cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région pour connaître les mesures à prendre.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

JAMP Cephalexin (céphalexine) s'administre par voie orale. La posologie pour les adultes va de 1 à 4 g par jour administrés en doses fractionnées. La dose habituelle utilisée chez les adultes est de 1 g/jour administré en doses fractionnées q6h. Des doses plus élevées peuvent cependant être nécessaires en cas d'infections plus graves ou d'infections causées par des microorganismes peu sensibles au médicament. Si la dose quotidienne de JAMP Cephalexin requise dépasse 4 g, considérer l'administration parentérale d'une céphalosporine en doses appropriées. Chez les enfants, la posologie quotidienne recommandée est de 25 à 50 mg/kg en doses fractionnées q6h.

La dose quotidienne peut être divisée par deux et administrée toutes les 12 heures dans les cas de pharyngite bactérienne causée par *Streptococcus pyogenes* du groupe A et de cystite aiguë.

La posologie peut doubler en cas d'infection grave.

En cas d'infection par des streptocoques bêta-hémolytiques, le traitement par JAMP Cephalexin doit être administré pendant au moins 10 jours.

Pour obtenir des taux plasmatiques maximaux, administrer JAMP Cephalexin à jeun.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

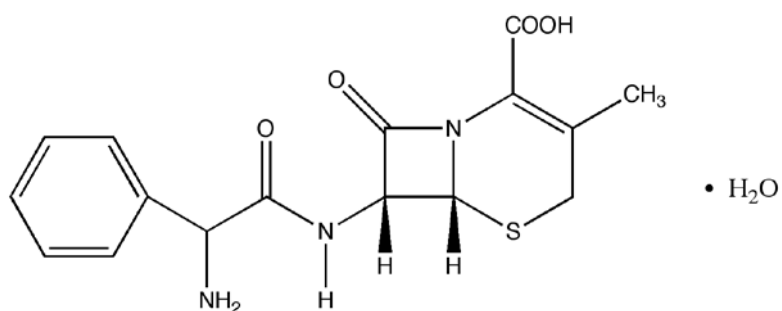
Substance médicamenteuse

Nom propre : Céphalexine USP

Dénomination commune : Céphalexine monohydratée

Dénomination systématique : Acide 7-(D- α -amino- α -phénylacétamido)-3-méthyl-3-céphém-4-carboxylique monohydraté

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₆H₁₇N₃O₄S • H₂O

Masse moléculaire : 365,42 g/mol

Description : La céphalexine monohydratée se présente sous forme de poudre cristalline blanche à crème possédant une odeur caractéristique. Sa solubilité aqueuse est d'environ 1,2 % p/v à 25 °C.

PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

JAMP Cephalexin est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés pelliculés de 250 mg biconvexes en forme de capsule, de couleur orange, portant l'inscription «CEP-250» en relief sur l'un des côtés, avec une ligne de rainure partielle et lisse sur l'autre.

Comprimés pelliculés de 500 mg biconvexes en forme de capsule de couleur orange portant l'inscription «CEP 500» en relief sur l'un des côtés, avec une rayure et lisse de l'autre.

Ingrédient médicinal : céphalexine (sous forme de céphalexine monohydratée)

Ingrédients non-médicinaux : Cellulose microcristalline (Avicel PH 101), cellulose microcristalline (Avicel PH 102), hydroxypropylcellulose, povidon K 30, poly(éthylène glycol) 6000, glycolate d'amidon sodique type A, dioxyde de silicium colloïdal, stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane, macrogol, jaune FD&C No. 6, maltodextrin, amidon de maïs modifié, saveurs naturelles et artificielles et oxyde de fer rouge.

Les comprimés JAMP Cephalexin de 250 mg et 500 mg sont disponibles en bouteilles de 100, 250, 500 et 1000 comprimés.

RECOMMANDATIONS CONCERNANT L'ENTREPOSAGE

Comprimés :

Conserver entre 15 °C et 25 °C. Éviter les chaleurs excessives (30 °C). Tenir hermétiquement fermé, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

ESSAIS CLINIQUES

Étude de biodisponibilité comparative

Une étude de bioéquivalence en double insu, équilibrée, randomisée, en deux traitements, en deux séquences, à dose orale unique, de JAMP Cephalexin, comprimés à 500 mg (JAMP Pharma Corporation) et de ^{PR}NOVO-LEXIN[®], comprimés de céphalexine USP à 500 mg (Novopharm Limited) chez 28 sujets de sexe masculin, adultes et en bonne santé et à jeun. Un résumé des données comparatives des 25 sujets qui ont complété l'étude est présenté dans le tableau suivant :

TABLEAU DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Céphalexine (1 x 500 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test* (N = 25)	Référence† (N = 25)	% Un ratio de moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90%
AUC _T ‡ (µg.h/mL)	45.22 45.87 (15.9)	47.56 48.14 (14.7)	95.1	92.3 – 98.0
AUC _I (µg.h/mL)	45.72 46.37 (15.7)	48.05 48.63 (14.5)	95.1	92.3 – 98.0
C _{max} (µg/mL)	21.10 21.98 (25.1)	25.51 26.23 (22.8)	82.7	75.9 – 90.2
T _{max} § (h)	1.00 (0.75-2.27)	0.750 (0.50-1.50)		
T _{1/2} ¶ (h)	1.36 (13.0)	1.32 (10.2)		

* JAMP Cephalexin, Comprimés à 500 mg (sous forme de céphalexine monohydratée), (JAMP Pharma Corporation)

† PrNOVO-LEXIN® Comprimés de cephalexine à 500 mg, (sous forme de céphalexine monohydratée) (Novopharm Limited), achetés au Canada.

§ Exprimé sous forme de médiane (étendue)

¶ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%) uniquement

MICROBIOLOGIE

JAMP Cephalexin (céphalexine) est actif *in vitro* contre les microorganismes suivants : streptocoques bêta-hémolytiques et autres streptocoques (plusieurs souches d'entérocoques, p. ex. *Streptococcus faecalis* sont résistantes).

Staphylocoques, souches à coagulase positive, à coagulase négative et souches productrices de pénicillinase comprises (quelques souches de staphylocoques résistent à la céphalexine).

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Branhamella catarrhalis</i>

JAMP Cephalexin est inactif contre la plupart des espèces d'*Enterobacter*, contre *P.morganii* et contre *P. vulgaris*. Il n'a aucune activité contre les genres *Pseudomonas* ou *Herellea*. *In vitro*, les staphylocoques présentent une résistance croisée à la céphalexine et aux antibiotiques de type méthicilline.

Le tableau III présente la sensibilité de divers microorganismes, déterminée par la méthode de dilution en milieu liquide (tubes) par différents chercheurs.

Tableau III¹¹ — Sensibilité de certains isolats cliniques envers la céphalexine, exprimée sous forme de pourcentage cumulatif

Microorganisme	N ^{bre} d'isolats	CONCENTRATION MINIMALE INHIBITRICE (mcg/mL)					
		≤ 2	2,5 – 4	5 – 8	10 – 16	20 – 32	40 – 64
<i>S. aureus</i> (souche non spécifiée)	458	31	58	81	92	97	99
<i>S. aureus</i> (souche pénicillino-résistante)	158	41	82	88	98	99	100
<i>S. aureus</i> (souche pénicillino-sensible)	171	68	84	98	100	100	100
<i>S. epidermidis</i>	42	29	62	83	91	95	95
<i>S. pneumoniae</i>	259	57	94	100	100	100	100
<i>S. pyogenes</i> (groupe A)	262	84	91	96	99	100	100
<i>E. coli</i>	1165	1	9	40	76	88	92

CONCENTRATION MINIMALE INHIBITRICE (mcg/mL)							
Microorganisme	N ^{bre} d'isolats	≤ 2	2,5 – 4	5 – 8	10 – 16	20 – 32	40 – 64
<i>Klebsiella sp.</i>	533	1	9	55	78	86	88
<i>P. 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

Selon certaines données, l'absorption de la céphalexine a lieu principalement dans le duodénum chez le chien. Les concentrations sériques observées chez le chien 1,75 heure après l'administration de 10 mg/kg de céphalexine sont à peu près les mêmes, que celle-ci ait été effectuée par voie intraveineuse, intramusculaire ou orale⁹. La majeure partie du médicament est excrétée dans l'urine. Chez le rat, 5 % de la dose administrée se retrouve dans la bile. La demi-vie d'élimination sérique de la céphalexine est de 1,5 heure chez le rat et de 45 minutes chez la souris. Des quantités négligeables de céphalexine pénètrent dans le liquide céphalorachidien du singe et du chien. Chez le rat, des quantités variables peuvent être récupérées dans le lait maternel. La céphalexine se distribue bien dans les tissus du rat, en particulier dans les tissus hépatique et rénal (voir le tableau IV).

Tableau IV — Distribution tissulaire de la ¹⁴C-céphalexine (en µg de céphalexine/kg de tissu) après l'administration d'une dose orale unique de 46 mcmol/kg chez le rat et la souris

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
Reins	39,93	23,69	27,23	3,53
Poumons	3,38	2,58	1,63	0,30
Cœur	1,52	1,09	3,31	1,07
Tissu adipeux	1,54	0,80	1,41	0,34
Muscles	1,16	0,76	1,11	0,32
Cerveau	0,53	0,24	0,30	0,11

Chez l'être humain

La céphalexine est bien absorbée par voie orale, aussi les concentrations sanguines culminent-elles en moins d'une heure (figure 1).

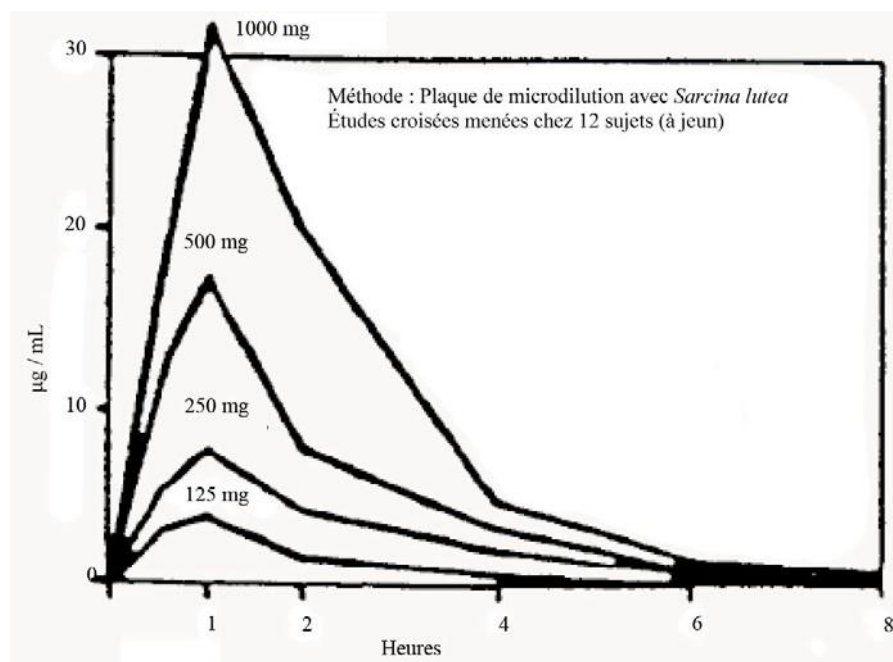


Figure 1. Concentrations sanguines de céphalexine observées avec diverses doses (sujets à jeun).

Moins de 10 % de la céphalexine absorbée est liée aux protéines sériques en concentrations supérieures à 1 g/mL¹⁰. Plus de 80 % est excrété sous forme de céphalexine dans l'urine. La céphalexine est stable en milieu acide. La présence d'aliments dans l'estomac retarde le début d'action et entraîne des concentrations de pointe moins élevées, mais elle prolonge le séjour du médicament dans le sang. L'excrétion urinaire de la céphalexine accuse une diminution d'environ 10 % chez les patients qui prennent le médicament avec de la nourriture plutôt qu'à jeun.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Le tableau V présente un résumé des données sur la toxicité aiguë de la céphalexine⁹, données qui montrent un faible degré de toxicité par suite de l'administration orale chez la souris, le rat, le chat, le chien et le singe. Aucun effet toxique n'a été observé jusqu'à ce que des doses très élevées eussent été atteintes. Il a fallu administrer des doses orales uniques de pas moins de 2 à 4,5 g/kg pour observer une léthargie ou une dépression et une anorexie persistantes (jusqu'à 24 heures) chez la souris. De la diurèse a été observée.

Tableau V — Toxicité aiguë de la céphalexine (DL₅₀ en g/kg)

ESPÈCE ANIMALE	VOIE ORALE	VOIE INTRAPÉRITONÉALE	VOIE INTRAVEINEUSE
Souris	1,6 – 6,2	0,4 – 1,6	≥ 0,7
Rat	≥ 5,0 (LD ₀)	≥ 3,65	≥ 0,7(LD ₀)
(sevrage récent)	≥ 4,0		
(nouveau-nés)	≥ 3,0		
Chat	≥ 1,0 (LD ₀)	≥ 1,0	≥ 0,1(LD ₀)
Chien	≥ 2,0 (LD ₀)*	≥ 0,5 – ≥ 1,0	≥ 0,1(LD ₀)
Singe	≥ 1,0 (LD ₀)*		

* Les vomissements ont empêché l'étude des effets létaux chez cette espèce.

Bien qu'une légère dégénérescence hydropique de l'épithélium des tubes rénaux ait été observée lors de l'examen histologique des reins des animaux morts, la cause des décès demeure incertaine. Du reste, une régénération de l'épithélium des tubes rénaux a été observée chez certains survivants. Les reins des autres souris ayant survécu à l'administration de ces doses élevées semblaient normaux. À l'exception de l'azote uréique du sang, aucun des paramètres hématologiques n'a été affecté à la dose de 1000 mg/kg. Après 30 heures, les concentrations d'azote uréique du sang avaient augmenté à 200 mg chez la souris, mais après 72 heures, elles étaient normales.

Le rat s'est montré encore moins sensible à l'administration orale de céphalexine. Tous les rats ont survécu à l'administration de 5 mg/kg. L'examen microscopique des reins de ces animaux n'a révélé aucun signe de lésions. Chez le chat, le chien et le singe, l'administration de doses orales de 500 mg/kg a entraîné de la salivation, des vomissements et de la diarrhée. Par conséquent, la létalité du produit n'a pas pu être étudiée de façon satisfaisante chez ces espèces. Les concentrations sériques mesurées 1,5 heure après l'administration du médicament chez le chien et le chat allaient jusqu'à 200 mg/mL. La C_{min} à 24 h était de ≤ 4 mg/mL.

L'administration d'une dose orale unique de 400 mg/kg a été bien tolérée chez le singe. D'après les observations faites à la suite de l'administration orale chez les animaux, il ne semble pas que la préparation pour enfants augmente la toxicité de la céphalexine. La dose la plus élevée qui puisse être administrée en pratique, 40 mL/kg (1,0 g/kg), n'a pas causé de décès.

L'injection intrapéritonéale a produit des effets toxiques semblables à ceux qui ont été observés à la suite de l'administration orale.

Toxicité subaiguë et toxicité chronique

L'administration de doses de 400 mg/kg pendant un an n'a pas causé d'effet toxique sur les organes lors des études de toxicologie menées chez l'animal.

L'innocuité à long terme de la céphalexine a été montrée lors d'études d'une durée de un mois chez le rat, le chien et le singe, et lors d'études d'une durée de un an chez le rat et le chien. Les chiens et les singes ont bien toléré l'administration de doses quotidiennes maximales de 1000 mg/kg.

Les seuls effets liés au médicament que l'on a observés chez le rat ont été une suppression transitoire de la croissance, une diarrhée légère de courte durée et une dilatation du cæcum et du côlon. Chez le chien, on a observé une suppression temporaire de l'appétit, de la salivation, des vomissements occasionnels et des cas sporadiques de diarrhée. Bien que les concentrations sanguines atteignent jusqu'à 200 µg/mL, les examens histopathologiques n'ont rien révélé d'anormal. Les études à court terme ont montré que les chiens peuvent tolérer des doses encore plus élevées (1000 à 2000 mg/kg), les effets indésirables les plus sérieux étant alors la salivation et le vomissement. Les seuls effets secondaires observés chez le singe ont été la salivation et une diarrhée modérée.

L'administration de doses intraveineuses de céphalexine de 15 à 60 mg/kg/jour pendant 14 jours a été bien tolérée chez le rat ; les chiens ont quant à eux toléré des injections intraveineuses quotidiennes de 7,5 à 30 mg/kg. Aucun effet indésirable manifeste n'a été observé.

Reproduction et tératologie

L'administration de doses orales quotidiennes de céphalexine allant jusqu'à 500 mg/kg n'a pas nui à la fécondité et à la capacité de procréation des rats et des souris. Des anomalies du squelette ont été observées chez les souriceaux de deux portées sur vingt-deux, mais ces malformations, côtes ondulées et déformation en varus entre autres, n'ont pas été considérées comme étant liées au traitement⁹. Le taux de survie des ratons à 12 et 21 jours était significativement moins élevé que celui de la progéniture du groupe témoin dans une étude, mais dans une autre, il était semblable.

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 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, par PENDOPHARM, Division de Pharmascience Inc., Numéro de contrôle : 210960, 1^{er} mai 2018.
17. TEVA-CEPHALEXIN, n ° de contrôle 217228, monographie de produit, TEVA Canada Limited, 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 JAMP Cephalexin
(Comprimés de céphalexine USP)
250 mg et 500 mg

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre JAMP 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 JAMP Cephalexin.

À quoi JAMP Cephalexin sert-il?

- JAMP 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 JAMP Cephalexin sont destinés uniquement au traitement des infections bactériennes. Ils ne doivent pas être employés pour traiter les infections virales, telles que le rhume de cerveau.

Comment JAMP Cephalexin agit-il?

JAMP 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 JAMP Cephalexin?

Ingrédients médicinaux : Céphalexine (céphalexine monohydratée)

Ingrédients non médicinaux :

Comprimés de 250 mg : Cellulose microcristalline (Avicel PH 101), cellulose microcristalline (Avicel PH 102), hydroxypropylcellulose, povidon K 30, poly(éthylène glycol) 6000, glycolate d'amidon sodique type A, dioxyde de silicium colloïdal, stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane, macrogol, jaune FD&C No. 6, maltodextrin, amidon de maïs modifié, saveurs naturelles et artificielles et oxyde de fer rouge.

Comprimés de 500 mg : Cellulose microcristalline (Avicel PH 101), cellulose microcristalline (Avicel PH 102), hydroxypropylcellulose, povidon K 30, poly(éthylène glycol) 6000, glycolate d'amidon sodique type A, dioxyde de silicium colloïdal, stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane, macrogol, jaune FD&C No. 6, maltodextrin, amidon de maïs modifié, saveurs naturelles et artificielles et oxyde de fer rouge.

Ne prenez pas JAMP Cephalexin dans le cas suivant :

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

Pour éviter les effets secondaires et assurer une utilisation optimale de JAMP 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 JAMP Cephalexin peut causer la diarrhée associée à *Clostridium difficile* (DACD). Voir « Effets secondaires graves et mesures à prendre », ci-dessous.
- JAMP Cephalexin peut compromettre les résultats de certaines analyses de sang et d'urine. Mentionnez à votre médecin que vous prenez JAMP 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 JAMP Cephalexin :

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

Dose habituelle :**Adultes :**

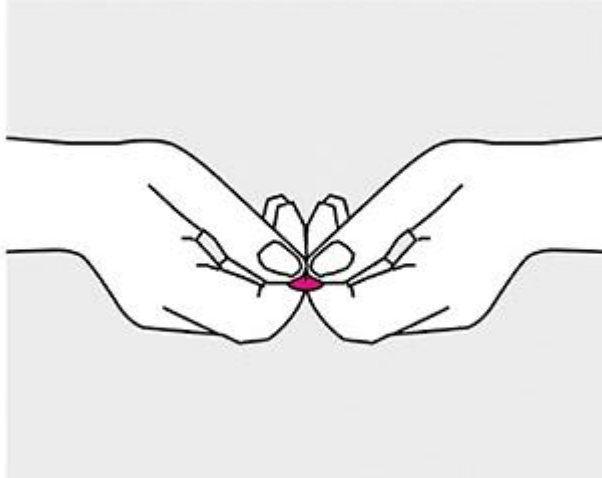
La posologie pour un adulte varie entre 1 et 4 g par jour en doses fractionnées. La posologie normale pour un adulte est de 1 g par jour en doses fractionnées administrées toutes les 6 heures.

Enfants :

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

Comment diviser JAMP Cephalexin 500mg:

Fendez chaque tablette manuellement en plaçant les pouces (en haut) et les index (en bas) opposés sur les côtés opposés de la ligne de rainure, et en appliquant une force.

**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 JAMP 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 JAMP Cephalexin? Cette liste ne renferme pas tous les effets secondaires que vous pourriez ressentir pendant que vous prenez JAMP 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.

JAMP 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/medeffet-canada/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 :

Comprimés :

Conserver entre 15 °C et 25 °C. Éviter les chaleurs excessives (30 °C). Garder hermétiquement fermé, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

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

Pour de plus amples renseignements au sujet de JAMP 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://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-eng.jsp>) en composant le 1-866-399-9091.

Le présent dépliant a été rédigé par :

JAMP Pharma Corporation

1310 rue Nobel

Boucherville, Québec J4B 5H3

Dernière révision : 25 décembre 2019