

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**LUPIN-CEPHALEXIN**

125 mg/5 mL et 250 mg/5 mL

Céphalexine pour suspension orale, Norme du fabricant

ANTIBIOTIQUE

Lupin Pharma Canada Ltd.
1111, rue St-Charles Ouest, Bureau 550
Longueuil, Quebec, J4K 5G4

Date de révision : 11 mars 2022

Numéro de contrôle : 243769

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr LUPIN-CEPHALEXIN

Céphalexine pour suspension orale, 125 mg/5 mL, Norme du fabricant

Pr LUPIN-CEPHALEXIN

Céphalexine pour suspension orale, 250 mg/5 mL, Norme du fabricant

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antibiotique

MODE D'ACTION

LUPIN-CEPHALEXIN (céphalexine) est un antibiotique bactéricide efficace contre plusieurs microorganismes gram-positifs et gram-négatifs. Des essais *in vitro* ont démontré que les céphalosporines exercent leur action bactéricide par l'inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire⁽¹⁵⁾.

INDICATIONS

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

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

CONTRE-INDICATIONS

LUPIN-CEPHALEXIN (céphalexine) est contre-indiqué chez les patients qui ont une allergie connue aux céphalosporines, un groupe d'antibiotiques.

MISES EN GARDE

On doit procéder à un interrogatoire minutieux concernant toute réaction d'hypersensibilité aux céphalosporines, aux pénicillines ou à d'autres médicaments avant d'entreprendre un traitement par LUPIN-CEPHALEXIN (céphalexine). LUPIN-CEPHALEXIN doit être utilisé avec prudence chez

les patients allergiques à la pénicilline, car certaines données indiquent qu'il existe une allergénicité croisée partielle entre les pénicillines et les céphalosporines. On a fait état de patients présentant une grave réaction (y compris l'anaphylaxie) aux deux.

Les antibiotiques, y compris LUPIN-CEPHALEXIN, doivent être administrés avec prudence, et ce, uniquement lorsqu'absolument nécessaires, à tout patient ayant présenté une quelconque forme d'allergie, surtout aux médicaments. Parmi les 12 917 patients ayant participé aux essais cliniques, 462 avaient des antécédents d'allergie à la pénicilline⁽⁸⁾. Vingt-et-un d'entre eux (environ 4,6 pour cent) étaient parmi ceux chez lesquels on a observé 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 LUPIN-CEPHALEXIN et un traitement et/ou des mesures appropriés doivent être suivis.

Appareil digestif

Maladies associées à *Clostridium difficile*

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

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

Si un diagnostic de MACD est suspecté ou confirmé, des mesures thérapeutiques doivent être initiées. Les cas légers de MACD réagissent généralement au retrait du médicament mais qui ne sont pas dirigés directement à la *Clostridium difficile*. Dans 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 devrait être effectuée lorsque cliniquement pertinent puisqu'une intervention chirurgicale pourrait être requise dans certains cas très sévères (voir EFFETS INDESIRABLES).

Sensibilité et résistance

Émergence de bactéries résistantes aux médicaments

Prescrire LUPIN-CEPHALEXIN s'il n'y 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 pour tout autre médicament, les patients doivent être sous étroite surveillance, afin qu'on puisse déceler toute réaction indésirable ou manifestation inhabituelle d'idiosyncrasie médicamenteuse. Si une réaction allergique à LUPIN-CEPHALEXIN (céphalexine) survient, on doit abandonner le traitement et traiter le patient avec les médicaments d'usage (p.ex., épinéphrine ou autres amines vasopressives, antihistaminiques ou corticostéroïdes).

L'emploi prolongé de céphalexine peut favoriser la prolifération de microorganismes non sensibles. Il est essentiel de garder le patient sous étroite observation. Si une surinfection survient en cours de traitement, on doit prendre les mesures qui s'imposent.

LUPIN-CEPHALEXIN doit être administré avec prudence en présence d'insuffisance marquée de la fonction rénale. Dans de telles conditions, une observation clinique étroite et des épreuves de laboratoire doivent être effectuées, car la posologie pourrait devoir être inférieure à celle qui est généralement recommandée pour demeurer sécuritaire.

Les fonctions hépatique et rénale des patients qui reçoivent LUPIN-CEPHALEXIN pendant une période prolongée doivent être surveillées périodiquement, et des tests hématologiques réguliers doivent être effectués.

Toute procédure chirurgicale indiquée devrait être effectuée en même temps qu'une antibiothérapie; p.ex., l'incision et le drainage des abcès.

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

On a rapporté des résultats positifs du test de Coombs direct en cours de traitement par des antibiotiques de type céphalosporine. Lors des analyses hématologiques ou des épreuves de compatibilité sanguine, lorsqu'on a recours au test de Coombs direct, ou encore lorsqu'on pratique un test de Coombs chez un nouveau-né dont la mère avait reçu un traitement par une céphalosporine avant l'accouchement, on doit tenir compte qu'un résultat positif peut être attribuable à l'antibiotique.

La solution de Bénédict, la liqueur de Fehling et les comprimés Clinitest peuvent donner des résultats faussement positifs dans la détermination de la glycosurie chez les patients qui reçoivent LUPIN-CEPHALEXIN, mais tel n'est pas le cas avec les bandelettes réactives Tes-Tape® (Glucose Enzymatic Test Strip, USP).

EFFETS INDÉSIRABLES

Parmi les 12 917 patients traités par la céphalexine dans le cadre d'essais cliniques formels, 771 (6 %) d'entre eux ont signalé des effets indésirables, dont 385 (3 %) ont été jugés attribuables au médicament⁽⁸⁾. Quatre cent soixante-deux de ces patients avaient une sensibilité connue à la pénicilline; 4,6 % ont réagi. La fréquence des effets secondaires signalés est présentée dans le tableau 1.

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

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

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

Cent soixante-dix patients (1,3 %) ont présenté des résultats anormaux aux épreuves de laboratoire. Les anomalies ne présentaient pas de tendances marquées et seuls 2 patients ont été retirés des études en raison de ces observations.

TABLEAU 2
Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire

	Relation au médicament			
	Probable/certaine	Incertaine	Total des signalements	Pourcentage
Hématologiques				
Éosinophilie	27	18	45	0,4
Biochimiques				
Élévation de la phosphatase alcaline	9	15	24	0,2
Hausse de l'ASAT	11	21	32	0,3
Hausse de l'ALAT	6	16	22	0,2
Rénaux				
Élévation du taux d'azote uréique (BUN)	3	11	14	0,1

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

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

Appareil digestif : Des symptômes de colite pseudomembraneuse peuvent se manifester soit au cours de l'antibiothérapie ou après la fin du traitement. On a fait état de nausées et de vomissements. L'effet indésirable le plus courant a été la diarrhée, qui a cependant été rarement d'intensité assez grave pour justifier l'abandon du traitement. On a également signalé des cas de dyspepsie et de douleur abdominale. À l'instar de certaines pénicillines et de certaines autres céphalosporines, on a rapporté des cas d'ictère cholestatique et d'hépatite transitoires.

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

Les autres réactions observées incluent : prurit génital et anal, candidose génitale, vaginite et pertes vaginales, étourdissements, fatigue, maux de tête, agitation, confusion, hallucinations, arthralgie, arthrite, et troubles articulaires. Néphrite interstitielle réversible, éosinophilie, neutropénie, leucopénie, thrombocytopénie et légères hausses de l'ASAT et de l'ALAT ont été rapportées.

Chez de jeunes enfants auxquels on avait administré de la céphalexine, on a signalé : vertiges, acouphènes, perte auditive et 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 d'une surdose orale pourraient comprendre : nausée, vomissements, détresse épigastrique, diarrhée et hématurie. Si d'autres symptômes se manifestent, ceux-ci sont probablement secondaires à un état pathologique sous-jacent, une réaction allergique ou une toxicité provoquée par l'ingestion d'un deuxième médicament.

Traitement : La décontamination gastro-intestinale ne devrait pas être nécessaire à moins qu'on ait ingéré de 5 à 10 fois la posologie normale.

Protéger les voies aériennes du patient et assurer une ventilation et une perfusion adéquates. Surveiller étroitement les signes vitaux du patient, ainsi que les gaz sanguins, les électrolytes sériques, etc., et les maintenir à l'intérieur des limites acceptables. L'absorption de médicaments dans le tractus gastro-intestinal peut être réduite par l'administration de charbon activé, ce qui, dans bien des cas, s'avère plus efficace que les vomissements ou le lavage gastrique; envisager le charbon plutôt que ou en plus de la vidange gastrique. Administrer des doses répétées de charbon peut, au fil du temps, accélérer l'élimination de certains médicaments déjà absorbés. S'assurer de bien dégager les voies aériennes du patient lorsqu'on procède à une vidange gastrique ou à l'administration de charbon.

Ni la diurèse forcée, la dialyse péritonéale, l'hémodialyse ou l'hémoperfusion de charbon ont été établies comme étant bénéfiques pour traiter une surdose de céphalexine; toutefois, la possibilité qu'une de ces procédures soit indiquée semble extrêmement improbable.

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

LUPIN-CEPHALEXIN (céphalexine) se prend par voie orale. Chez l'adulte, la posologie est de 1 à 4 g par jour, en doses fractionnées. La dose habituelle chez les adultes est de 1 g/jour, en doses fractionnées, toutes les 6 heures. Des doses plus élevées peuvent être nécessaires en cas d'infections plus graves ou d'infections causées par des microorganismes peu sensibles. Si des doses quotidiennes supérieures à 4 g par jour de LUPIN-CEPHALEXIN s'avèrent nécessaires, on devrait envisager l'administration de céphalosporines parentérales, aux doses appropriées. 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 bactérienne causée par *Streptococcus pyogenes* du groupe A, et d'une cystite aiguë, la dose quotidienne peut être fractionnée en deux et administrée toutes les 12 heures.

SUSPENSION LUPIN-CEPHALEXIN

POIDS DE L'ENFANT	125 mg/5 mL	250 mg/5 mL
10 kg (22 lb)	½ à 1 c. à thé, 4 fois par jour	--
20 kg (44 lb)	1 à 2 c. à thé, 4 fois par jour	½ à 1 c. à thé, 4 fois par jour
40 kg (88 lb)	2 à 4 c. à thé, 4 fois par jour	1 à 2 c. à thé, 4 fois par jour
	OU	
10 kg (22 lb)	1 à 2 c. à thé, 2 fois par jour	--
20 kg (44 lb)	2 à 4 c. à thé, 2 fois par jour	1 à 2 c. à thé, 2 fois par jour
40 kg (88 lb)	4 à 8 c. à thé, 2 fois par jour	2 à 4 c. à thé, 2 fois par jour

La posologie peut être multipliée par deux en cas d'infections graves.

Pour le traitement des infections causées par des streptocoques β -hémolytiques, on recommande que l'administration de LUPIN-CEPHALEXIN dure au moins dix (10) jours.

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

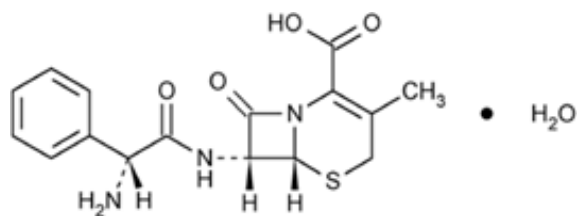
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse :

Nom propre : Céphalexine monohydratée

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

Formule développée :



Formule moléculaire : C₁₆H₁₇N₃O₄S•H₂O

Poids moléculaire : 365,4 g/mol

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

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

LUPIN-CEPHALEXIN (125 mg/5 mL) pour suspension orale à 125 mg/5 mL (à saveur de fraise). Offert en flacons de 100 et de 150 mL.

Composition : Chaque portion de 5 mL de suspension reconstituée contient l'équivalent de 125 mg de céphalexine sous forme de céphalexine monohydratée. Ingrédients non-médicinaux : dioxyde de silicium colloïdal, rouge FD&C n° 40, benzoate de sodium, aromatisant à saveur de fraise (maltodextrine de maïs, aromatisants, propylèneglycol), sucrose et gomme de xanthane. Quantité de sucre par portion de 5 mL : 2,32 g, soit l'équivalent de 9,28 cal. Un flacon de 100 mL contient 50 g de poudre sèche avant la reconstitution de la suspension. Un flacon de 150 mL contient 75 g de poudre sèche avant la reconstitution de la suspension.

LUPIN-CEPHALEXIN (250 mg/5 mL) pour suspension orale à 250 mg/5 mL (à saveur de fraise). Offert en flacons de 100 et de 150 mL.

Composition : Chaque portion de 5 mL de suspension reconstituée contient l'équivalent de 250 mg de céphalexine sous forme de céphalexine monohydratée. Ingrédients non-médicinaux : dioxyde de silicium colloïdal, rouge FD&C n° 40, benzoate de sodium, aromatisant à saveur de fraise (maltodextrine de maïs, aromatisants, propylèneglycol), sucrose et gomme de xanthane. Quantité de sucre par portion de 5 mL : 2,20 g, soit l'équivalent de 8,8 cal. Un flacon de 100 mL contient 50 g de poudre sèche avant la reconstitution de la suspension. Un flacon de 150 mL contient 75 g de poudre sèche avant la reconstitution de la suspension.

Directives pour la préparation et délivrance de la suspension orale

Préparer la suspension au moment de délivrer l'ordonnance. Pour plus de facilité, taper sur le flacon à plusieurs reprises pour détacher la poudre, ajouter l'eau au flacon en deux temps et bien agiter entre chaque ajout. Ajouter la quantité totale d'eau indiquée sur l'emballage du produit à administrer. Agiter vigoureusement pendant 90 secondes pour obtenir une suspension homogène.

Suspension orale à 125 mg/5 mL (100 mL)

Au moment de délivrer l'ordonnance, ajouter 69 mL d'eau en deux temps (34 mL, puis 35 mL) aux 50 g de mélange sec dans le flacon, de manière à obtenir 100 mL de suspension. Bien agiter après chaque ajout d'eau. Chaque portion de 1 mL contient l'équivalent de 25 mg de céphalexine sous forme de céphalexine monohydratée.

Suspension orale à 125 mg/5 mL (150 mL)

Au moment de délivrer l'ordonnance, ajouter 104 mL d'eau en deux temps (52 mL par ajout) aux 75 g de mélange sec dans le flacon, de manière à obtenir 150 mL de suspension. Bien agiter après chaque ajout d'eau. Chaque portion de 1 mL contient l'équivalent de 25 mg de céphalexine sous forme de céphalexine monohydratée.

Suspension orale à 250 mg/5 mL (100 mL)

Au moment de délivrer l'ordonnance, ajouter 69 mL d'eau en deux temps (34 mL, puis 35 mL) aux 50 g de mélange sec dans le flacon, de manière à obtenir 100 mL de suspension. Bien agiter après chaque ajout d'eau. Chaque portion de 1 mL contient l'équivalent de 50 mg de céphalexine sous forme de céphalexine monohydratée.

Suspension orale à 250 mg/5 mL (150 mL)

Au moment de délivrer l'ordonnance, ajouter 104 mL d'eau en deux temps (52 mL par ajout) aux 75 g

de mélange sec dans le flacon, de manière à obtenir 150 mL de suspension. Bien agiter après chaque ajout d'eau. Chaque portion de 1 mL contient l'équivalent de 50 mg de céphalexine sous forme de céphalexine monohydratée.

Conditions d'entreposage :

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

La suspension reconstituée est stable pendant 14 jours au réfrigérateur (2 °C – 8 °C). Ne pas congeler.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Étude à jeun :

Une étude croisée, équilibrée, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, a été menée en double insu auprès d'adultes de sexe masculin en bonne santé et à jeun (n = 28) dans le but d'établir la bioéquivalence de LUPIN-CEPHALEXIN (céphalexine) 250 mg/5 mL pour suspension orale (Lupin Pharma [Canada] Ltd) par rapport à NOVO-LEXIN (céphalexine) 250 mg/5 mL pour suspension orale (Teva Canada Limited). Les résultats sont présentés ci-dessous.

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Céphalexine (250 mg/5 mL) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (90 %)
ASC _{0-t} (ng*h/mL)	26 819,9 27 647,5 (25,7)	29 131,0 30 025,9 (25,9)	92,1	90,0 – 94,1
ASC _{0∞} (ng*h/mL)	26 921,8 27 755,9 (25,8)	29 213,4 30 118,3 (26,0)	92,2	90,1 – 94,2
C _{max} (ng/mL)	16 390,5 16 878,3 (24,0)	17 382,7 18 141,0 (30,3)	94,3	88,0 – 101,1
T _{max} § (h)	0,5 (0,3-1,0)	0,8 (0,3-1,0)		
T _½ € (h)	1,7 (19,1)	1,6 (16,4)		

* LUPIN-CEPHALEXIN (céphalexine) 250 mg/5 mL pour suspension orale (Lupin Pharma [Canada] Ltd).

† Pr NOVO-LEXIN 250 (céphalexine) 250 mg/5 mL pour suspension orale (Teva Canada Limited) a été acheté au Canada. Le produit est présentement commercialisé sous le nom de marque TEVA-CEPHALEXIN.

§ Exprimé en tant que médiane (marge).

€ Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

MICROBIOLOGIE

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

Les bêta-hémolytiques et autres streptocoques (plusieurs souches d'entérocoques; p.ex., *Streptococcus faecalis*, sont résistants).

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

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

LUPIN-CEPHALEXIN n'est pas actif contre la plupart des souches de l'espèce *Enterobacter*, *Pr. morganii*, et *Pr. vulgaris*.

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

Le tableau 3 présente les données de sensibilité par la méthode de dilution en tubes, telles que fournies par divers investigateurs.

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

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

PHARMACOLOGIE

Chez l'animal

Chez le chien, il a été démontré que la céphalexine est absorbée principalement dans la région du duodénum. Chez les chiens qui ont reçu 10 mg/kg de céphalexine par voie intraveineuse, intramusculaire et orale, le taux sérique sanguin était approximativement pareil après 1 heure 45 minutes⁽⁹⁾. Le médicament est éliminé principalement par l'urine. Chez le rat, 5 % de la dose administrée a été récupérée dans la bile. La demi-vie sérique chez le rat et la souris est de 1,5 heure et 45 minutes respectivement. Des quantités insignifiantes entrent dans le liquide céphalorachidien des chiens et des singes. Des quantités variables ont été retrouvées dans le lait des rates. La céphalexine se distribue aisément dans divers tissus chez le rat, surtout le foie et le rein. (Voir le tableau 4).

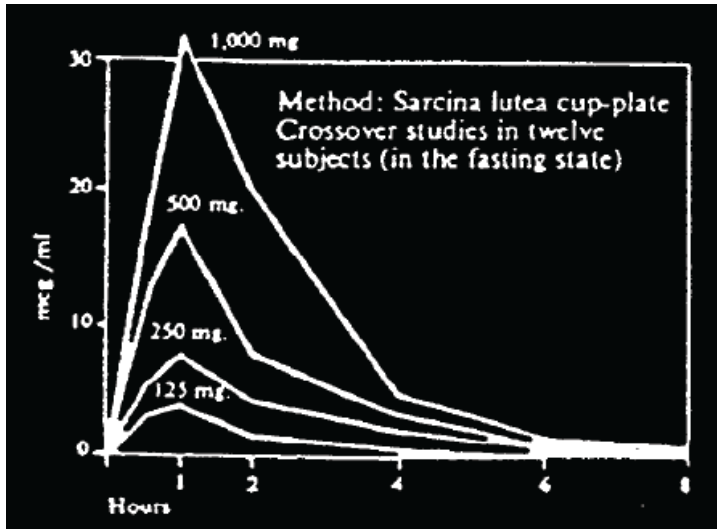
TABLEAU 4
Taux de céphalexine marquée au ¹⁴C dans les tissus des rats et des souris
après une dose unique de céphalexine marquée au ¹⁴C
(46mcmoles/kg)

TISSU	mcg de céphalexine/g de tissu			
	RAT 1 heure	RAT 4 heures	SOURIS 1 heure	SOURIS 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
Lipides	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 administrée par voie orale est bien absorbée et les concentrations plasmatiques culminent en l'espace d'une heure. (Figure 1)

Figure 1 Taux sanguins de céphalexine avec diverses doses (sujets à jeun)



Moins de 10 % de la céphalexine absorbée est liée aux protéines sériques en concentrations supérieures à 1 g/mL⁽¹⁰⁾. Plus de 80 % 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 de l'action, réduit la concentration maximale et prolonge les taux sanguins. L'excrétion dans l'urine est réduite d'environ 10 % chez les patients qui ne sont pas à jeun par rapport à ceux qui le sont.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë :

Le tableau 5 résume les données sur la toxicité aiguë⁽⁹⁾, indiquant un faible taux de toxicité chez la souris, le rat, le chien et le singe, lorsque le médicament est administré par voie orale. On n'a observé aucune toxicité jusqu'à ce qu'on atteigne des doses très élevées. Ça n'est qu'à la suite de l'administration de doses uniques par voie orale de 2 à 4,5 g/kg à des souris qu'on a observé une léthargie ou dépression et une anorexie qui a duré vingt-quatre heures. La diurèse a été documentée.

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

ESPÈCES	ORALE	INTRAPÉRITONÉAL	INTRAVEINEUSE
Souris	1,6-6,2	0,4-1,6	≥ 0,7
Rat	≥ 5,0 (DL ₀)	≥ 3,65	≥ 0,7(DL ₀)
(Porcelet 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)*		

* Les vomissements ont exclu la possibilité de mener une étude de létalité chez ces espèces.

Bien que l'examen histologique des reins des animaux qui sont morts ait révélé une légère dégénération hydropique de l'épithélium tubulaire, la cause ou les causes des décès demeurent incertaines. Les reins de certains des animaux survivants démontraient une régénération dans l'épithélium tubulaire. Les reins des autres souris ayant survécu ces fortes doses semblaient normaux. Aucun des paramètres de la chimie sanguine, exception faite de l'azote uréique sanguin, n'a été affecté par une dose de 1000 mg/kg. Les concentrations d'azote uréique sanguin ont augmenté à 200 mg chez la souris après 30 heures, mais celles-ci étaient revenues à la normale après 72 heures.

Le rat était encore moins sensible à la céphalexine administrée par voie orale. Tous les rats ont survécu à la dose de 5 g/kg. Les reins de ces animaux ne présentaient aucune lésion lors de l'examen microscopique.

Puisque chez le chat, le chien et le singe, des doses orales à 500 mg/kg ont produit de la salivation, des vomissements et de la diarrhée, une étude satisfaisante de la létalité chez ces espèces a été exclue. Les concentrations sériques sanguines chez le chien et le chat atteignaient jusqu'à 200 g/mL après une heure et demie. Les concentrations minimales après 24 heures étaient de 4 g/mL ou moins.

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

À la suite de l'administration orale aux animaux, on n'a rien décelé qui pourrait indiquer que la préparation pédiatrique augmentait la toxicité de la céphalexine. La dose pratique la plus élevée, soit 40 mL/kg (1,0 g/kg), n'a causé aucune mortalité.

Les injections intrapéritonéales ont produit des effets toxiques semblables à ceux observés après l'administration orale.

Toxicité subaiguë et chronique :

Lors des études de toxicologie chez l'animal, aucune toxicité organique n'a été observée à des doses de 400 mg/kg administrées sur des périodes d'un an.

L'innocuité à long terme de la céphalexine a été démontrée dans des études d'un mois chez le rat, le chien et le singe, et dans des études d'un an chez le rat et le chien. Les doses quotidiennes maximales de 1 000 mg/kg ont été bien tolérées par le chien et le singe. Les seuls effets attribuables au médicament chez le rat étaient une suppression transitoire de la

croissance, une légère diarrhée de courte durée, et l'hypertrophie des cæcums et des colons. Chez le chien, on a observé une suppression transitoire de l'appétit, une salivation, des vomissements occasionnels et des diarrhées occasionnelles. Les observations histopathologiques étaient normales, quoique les concentrations sanguines atteignaient jusqu'à 200 g/mL. Les études à court terme ont démontré que les chiens pouvaient même tolérer des doses plus élevées (1 000 à 2 000 mg/kg), dans quel cas les effets secondaires les plus graves ont été la salivation et les vomissements. La salivation et une diarrhée modérée ont été les seuls effets secondaires observés chez le singe. Des doses intraveineuses de 15 à 60 mg/kg/jour de céphalexine ont été bien tolérées pendant 14 jours chez le rat; le chien a toléré des injections intraveineuses quotidiennes de 7,5 à 30 mg/kg. Aucun effet indésirable apparent n'a été observé.

Reproduction et tératologie :

Des doses de céphalexine pouvant atteindre jusqu'à 500 mg/kg n'ont pas affecté la fertilité ni la reproduction des rats et des souris. Des anomalies squelettiques, survenant chez deux des vingt-deux portées de souris, comprenaient les côtes ondulées et des membres en varus, mais n'étaient pas considérés attribuables au médicament⁽⁹⁾. Le taux de survie de la progéniture des rats à douze et vingt-et-un jours était significativement moins élevé que celui des animaux témoins dans une étude, mais semblable aux animaux témoins dans une autre étude.

BIBLIOGRAPHIE

1. Disney, FA : Cephalexin in the treatment of upper respiratory tract infections. Postgraduate Medical Journal 1983;59(6):28-31.
2. McLinn SE, Daly Jr. JF, and Jones JE: Cephalexin monohydrate suspension - treatment of otitis media. JAMA 1975;234(2):171- 173.
3. Weinstein AJ: Cephalexin in the therapy of infections of the urinary tract. Postgraduate Medical Journal 1983;59(5):40-42.
4. Herrell WE: Cephalexin in chronic bone infections. Clinical Medicine 1971;78:15-16.
5. Nelson JD, Bucholz RW, Kusmiesz H. et al : Benefits and risks of sequential parenteral-oral cephalosporin therapy for suppurative bone and joint infections. Journal of Pediatric Orthopedics 1982;2(3):255-262.
6. Dillon, Jr. HC : Treatment of staphylococcal skin infections: a comparison of cephalexin and dicloxacillin. Journal of the American Academy of Dermatology 1983;8(2) 177-181.
7. Dimattia AF, Sexton MJ, Smialowicz CR, et al : Efficacy of two dosage schedules of cephalexin in dermatologic infections. The Journal of Family Practice 1981;12(4):649-652.
8. Burt RAP : A review of the drug events reported by 12,917 patients treated with cephalexin. Postgraduate Medical Journal 1983;59(5):47-50.
9. Welles JS, Froman RO, Gibson WR, et al : Toxicology and pharmacology of cephalexin in laboratory animals. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1968;489.
10. Griffith RS, Black HR : Ten years of cephalosporins. Infectious Disease Reviews 1976;4:275-310.
11. Jones RN, Preston DA : The antimicrobial activity of cephalexin against old and new pathogens. Postgraduate Medical Journal 1983;59(5):9-15.
12. Smith IM : Cephalexin: clinical effectiveness in geriatric patients. Geriatrics 1977;32(3):91-99.
13. Stillerman M, Aronovitz GH, Durnell MD, et al : Comparison between 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 produit Keflex par PENDOPHARM, Division de Pharmascience Inc., Numéro de contrôle : 233620, le 17 mars 2020.
17. Monographie de produit TEVA-CEPHALEXIN par Teva Canada Limited. (Numéro de contrôle : 237728, Date de révision : le 12 août 2020).

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

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT À L'INTENTION DES PATIENTS

Pr LUPIN-CEPHALEXIN

Céphalexine pour suspension orale, 125 mg/5 mL, Norme du fabricant

Pr LUPIN-CEPHALEXIN

Céphalexine pour suspension orale, 250 mg/5 mL, Norme du fabricant

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

À quoi LUPIN-CEPHALEXIN sert-il?

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

Comment LUPIN-CEPHALEXIN agit-il?

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

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

Quels sont les ingrédients de LUPIN-CEPHALEXIN?

Ingrédients médicinaux : Céphalexine (céphalexine monohydratée)

Ingrédients non médicinaux :

Suspension orale de 125 mg/5 mL : Silice colloïdale, AD&C rouge n° 40, benzoate de sodium, arôme de fraise (maltodextrine de maïs, arômes, propylène glycol), sucrose et gomme de xanthane.

Suspension orale de 250 mg/5 mL : Silice colloïdale, AD&C rouge n° 40, benzoate de sodium, arôme de fraise (maltodextrine de maïs, arômes, propylène glycol), sucrose et gomme de xanthane.

Ne prenez pas LUPIN-CEPHALEXIN dans le cas suivant :

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

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

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

Autres mises en garde importantes à connaître :

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

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

Comment prendre LUPIN-CEPHALEXIN :

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

Dose habituelle :

Adultes :

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

Enfants :

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

Surdosage :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<p>Réactions indésirables cutanées graves (SCAR) (réaction cutanée graves 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 présentez un symptôme incommodant ou ressentez un effet secondaire qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de nuire à vos activités quotidiennes, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

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

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

Entreposage :*Suspension orale :*

Conserver la poudre sèche entre 15 °C et 30 °C. Garder à l'abri de la lumière et de l'humidité.

La suspension est stable lorsque gardée au réfrigérateur pendant 14 jours (2 – 8 °C). Ne pas congeler.

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

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

Le présent dépliant a été rédigé par :
Lupin Pharma Canada Ltd.
1111, rue St-Charles Ouest, Bureau 550
Longueuil, Quebec
J4K 5G4

Dernière révision: 11 mars 2022