

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**PrAURO-CEPHALEXIN**

Comprimés de céfalexine, BP

250 mg et 500 mg

**Antibiotique**

**Auro Pharma Inc.**

3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402

Woodbridge, ON, L4L 8K8

CANADA

Date de révision :

le 3 juin 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 239217

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### Pr AURO-CEPHALEXIN

Comprimés de céfalexine, BP

250 mg et 500 mg

## CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

### Antibiotique

### ACTION

La céfalexine 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>.

### INDICATIONS

AURO-CEPHALEXIN peut être indiqué pour le traitement des infections bactériennes des voies respiratoires <sup>(1, 12) (13, 14)</sup>, y compris l'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 de céfalexine et d'autres antibiotiques, il faut utiliser AURO-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

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

### MISES EN GARDE

Avant un traitement avec AURO-CEPHALEXIN, 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.

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

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

#### Effets indésirables cutanés graves

Des effets indésirables cutanés graves comme la pustulose exanthémateuse aiguë généralisée (PEAG), l'éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), le syndrome de Stevens-Johnson syndrome (SSJ), et la nécrolyse épidermique toxique (NET ou syndrome de Lyell) ont été signalés en association avec un traitement par les bêta-lactames. Lorsqu'on soupçonne des effets indésirables cutanés graves, la prise d'AURO-CEPHALEXIN doit être interrompue et un traitement adapté doit être initié et/ou des mesures appropriées doivent être prises.

#### Appareil digestif

##### **Maladies associées à *Clostridium difficile***

Les maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été rapportées avec l'usage de plusieurs antibactériens, incluant la céfalexine. 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 rapportés 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 *C. difficile* produit des toxines A et B, qui contribuent au développement de la MACD. La MACD peut être associée à un taux élevé de mortalité et morbidité. La 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 médicaments qui ne sont pas dirigés directement contre la *Clostridium difficile*. Dans des cas modérés à graves, il faudrait considérer la prise en charge par l'administration de fluides et d'électrolytes, de suppléments protéinés ainsi que l'instauration d'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 INDÉSIRABLES).

#### Sensibilité et résistance

##### **Émergence de bactéries résistantes aux médicaments**

Prescrire AURO-CEPHALEXIN s'il n'y a pas d'infection bactérienne prouvée ou fortement soupçonnée n'entraînerait probablement pas de bienfait au patient et pourrait accroître le risque de

résistance aux antibiotiques.

## **PRÉCAUTIONS**

Comme c'est le cas avec tous les médicaments, les patients doivent être suivis de près afin que les réactions indésirables ou les manifestations idiosyncrasiques inhabituelles puissent être détectées. Si une réaction allergique à AURO-CEPHALEXIN se produit, il faut cesser son administration et traiter le patient à l'aide des agents habituels (par ex., épinéphrine ou autres amines pressives, antihistaminiques ou corticostéroïdes).

L'utilisation prolongée d'AURO-CEPHALEXIN 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.

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

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

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

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

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

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

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

Lors d'essais cliniques formels, 771 (6 %) des 12 917 patients traités par la céfalexine ont signalé des effets indésirables et, chez 385 patients (3 %) de ces patients, les réactions indésirables ont été considérées comme étant liées au médicament (8). Chez 462 des patients ayant une allergie connue à la pénicilline, 4,6 % ont présenté une réaction allergique. Le Tableau 1 résume l'incidence des effets secondaires qui ont été signalés.

**TABLEAU 1****Effets secondaires signalés chez 12 917 patients traités par la céfalexine**

	Relation avec le médicament				
	Probable/ défini	Incertain	Traitement interrompu	Nombre total de signalements	Pourcentage
<b>Gastro-intestinal</b>					
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
<b>Hypersensibilité</b>					
Éruptions cutanées	52	42	42	94	0,7
Urticaire	22	12	19	34	0,3
<b>Système nerveux central</b>					
Céphalée	7	11	6	18	0,1
<b>Appareil génito-urinaire</b>					
Moniliase génitale	42	11	6	53	0,8
Vaginite	15	11	4	26	0,4
Prurit vulvaire	10	5	-	15	0,2

Les autres effets indésirables moins souvent signalés comprennent : glossite/stomatite, moniliase buccale, prurit anal, gastroentérite, fièvre, prurit, résultat positif au test de Coombs direct, allergie/anaphylaxie, intertrigo, œdème de Quincke, étourdissements, paresthésie, somnolence, hallucination visuelle/diplopie, insomnie, tremblements, leucorrhée, dysurie, malaise/fatigue, surinfection, myalgie/dorsalgie, gonflement de la nuque, dyspnée, arythmie cardiaque et vasodilatation.

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

**TABLEAU 2 : Anomalies des résultats de laboratoire**

	Relation avec le médicament			
	Probable/défini	Incertain	Nombre de signalements	Pourcentage
<b>Paramètres hématologiques</b>				
Éosinophilie	27	18	45	0,4
<b>Paramètres biochimiques</b>				
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
<b>Paramètres rénaux</b>				
Taux élevé d'azote uréique sanguin	3	11	14	0,1

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

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

### **Gastro-intestinal**

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

### **Hypersensibilité**

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

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

Des vertiges, de l'acouphène, des pertes auditives et des changements de comportement ont été signalés chez de jeunes enfants traités avec la céfalexine.

## **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 céfalexine.

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

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

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

AURO-CEPHALEXIN est administré par voie orale. La dose pour un adulte varie entre 1 et 4 g par jour, en doses fractionnées. La dose normale pour un adulte est de 1 g par jour et est administrée en doses fractionnées à toutes les 6 heures. Des doses plus élevées peuvent s'avérer nécessaires pour les infections plus graves ou celles causées par des organismes moins sensibles à l'antibiotique. Si des doses quotidiennes d'AURO-CEPHALEXIN supérieures à 4 g sont nécessaires, il est approprié d'envisager l'administration parentérale de doses adéquates de céphalosporine.

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

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

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

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

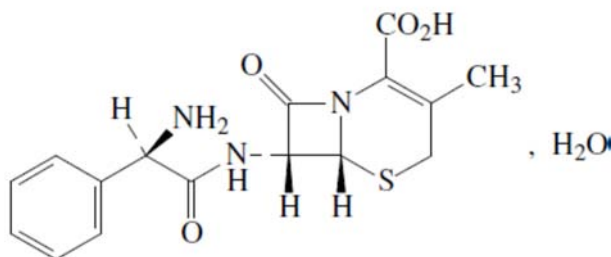
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance pharmaceutique :

Nom commercial : AURO-CEPHALEXIN

Nom commun : Monohydrate de céfalexine

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



Formule moléculaire :  $C_{16}H_{17}N_3O_5S \cdot H_2O$

Masse moléculaire : 365,4 g/mole

Description : Poudre cristalline blanche ou presque blanche. Modérément soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans l'éthanol (96 %).

### ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température ambiante contrôlée (de 15 °C à 30 °C)

Garder hors de la vue et de la portée des enfants

### FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme pharmaceutique	Comprimés	
	250 mg	500 mg
Teneur		
Description	Comprimés orange, en forme de capsule, biconvexes, pelliculés, portant l'inscription gravée « L » d'un côté et « 59 » de l'autre.	Comprimés orange, en forme de capsule, biconvexes, pelliculés, portant l'inscription gravée « L » d'un côté et « 6 » et « 0 » de part et d'autre d'une rainure de l'autre.
Composition	Ingrédient médicamenteux : Céfalexine (sous forme de monohydrate de céfalexine). Ingrédients non-médicinaux : Glycolate d'amidon sodique, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane, macrogol et laque d'aluminium FCF jaune n° 6 AD&C jaune orangé.	
Conditionnement	Flacons de PEHD de 100, 500 et 1000 comprimés.	



## ESSAIS CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparative

Une étude à double insu, croisée, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, a été menée auprès d'hommes adultes en bonne santé et à jeun, dont 26 ont complété l'étude, dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés AURO-CEPHALEXIN (1 x 500 mg) [Aurobindo Pharma Limitée, Inde, fabriqués pour Auro Pharma Inc. (Canada)] à celle des comprimés APO-CEPHALEX<sup>MD</sup> (1 x 500 mg) (comprimés de céfalexine USP) à 500 mg [Apotex Inc., Canada]. Un résumé des données comparatives de biodisponibilité est présenté dans le tableau suivant :

### RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARÉE

Céfalexine (1 x 500 mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	44,9 46,5 (25,2)	44,2 45,7 (25,3)	101,7	99,1-104,4
<b>ASC<sub>0-t</sub> (h.ng/mL)</b>	46,2 47,8 (25,6)	45,4 47,0 (25,5)	101,7	99,1-104,3
<b>ASC<sub>t</sub> (h.ng/mL)</b>	19,8 20,6 (27,6)	20,6 21,6 (28,8)	95,7	85,9-106,7
<b>T<sub>max</sub><sup>§</sup> (h)</b>	1,2 (0,7-3,0)	1,0 (0,33-2,50)		
<b>T<sub>1/2</sub><sup>§</sup> (h)</b>	1,2 (13,3)	1,3 (17,0)		

\* AURO-CEPHALEXIN (comprimés de céfalexine BP) à 500 mg, par Auro Pharma Inc.

† APO-CEPHALEX<sup>MD</sup> (comprimés de céfalexine USP) à 500 par Apotex Inc., achetés au Canada

§ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV en %).

Les comprimés de céfalexine BP sont « également connus sous le nom de céphalexine ».

## MICROBIOLOGIE

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

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

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

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

La céfalexine n'est pas active contre la plupart des souches d'*Enterobacter*, de *Pr. morganii* 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 céfalexine 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 céfalexine 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>	262	84	91	96	99	100	100
<i>E. coli</i>	1165	1	9	40	76	88	92
<i>Klebsiella</i>	533	1	9	55	78	86	88
<i>Pr. mirabilis</i>	535	-	3	14	56	77	84
<i>H. influenzae</i>	258	18	33	62	88	99	100
<i>B. catarrhalis</i>	1464	100	100	100	100	10	100

## PHARMACOLOGIE

### Chez l'animal

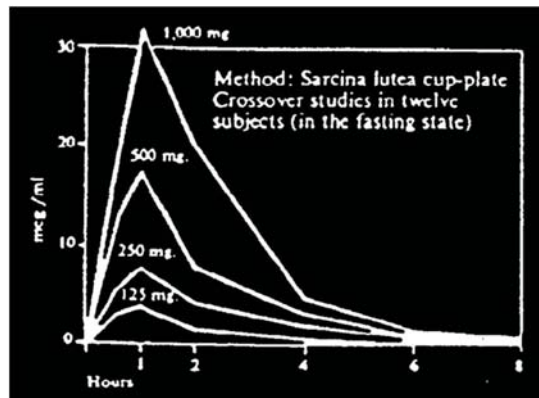
Il a été montré que, chez le chien, la céfalexine est absorbée principalement dans le duodénum. Chez les chiens auxquels 10 mg/kg de céfalexine ont été administrés par voie intraveineuse, intramusculaire et orale, les taux sanguins étaient approximativement identiques après 1 heure et 45 minutes<sup>(9)</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 céphalorachidien des chiens et des singes. Des quantités variables peuvent se retrouver dans le lait maternel des rates. Chez le rat, la céfalexine se répartit bien à travers divers tissus, particulièrement dans le foie et les reins (voir le Tableau 4).

**TABLEAU 4 : Taux de céfalexine-<sup>14</sup>C dans les tissus des rats et des souris après une seule dose de céfalexine-<sup>14</sup>C par voie orale**

Concentration (46 mcmoles/kg)				
mcg de céfalexine/g tissu				
TISSU	RAT	RAT	SOURIS	SOURIS
	1 heure	4 heures	1 heure	4 heures
Sang	3,71	2,09	3,59	0,53
Foie	17,11	7,25	12,96	1,93
Rate	2,21	1,45	1,45	0,4
Rein	39,93	23,69	27,23	3,53
Poumon	3,38	2,58	1,63	0,30
Cœur	1,52	1,09	3,31	1,07
Tissus	1,54	0,80	1,41	0,34
Muscle	1,16	0,76	1,11	0,32
Cerveau	0,53	0,24	0,30	0,11

### Chez l'humain :

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



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

Moins de 10 % de la céfalexine absorbée est liée aux protéines sériques à des concentrations supérieures à 1 g/mL<sup>(10)</sup>. Plus de 80 % de la céfalexine est excrétée dans l'urine. La céfalexine reste stable en milieu acide. La présence d'aliments dans l'estomac retarde le début d'action du médicament, diminue la valeur et prolonge les concentrations sanguines maximales. Les patients qui prennent le médicament avec des aliments dans l'estomac excrètent environ 10 % moins de la céfalexine 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 céfalexine  
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 affectés par une dose de 1000 mg/kg. Chez la souris, les taux d'azote uréique dans le sang ont augmenté à 200 mg après 30 heures, mais sont revenus à la normale après 72 heures.

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

Chez les chats, les chiens et les singes, les doses de 500 mg/kg administrées par voie orale ont provoqué salivation, vomissements et diarrhée; par conséquent, une 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 céfalexine. La dose utile la plus élevée, soit 40 mL/kg (1,0 g/kg), n'a entraîné aucun décès.

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

### **Toxicité subaiguë et chronique :**

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

L'innocuité à long terme de la céfalexine 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 les 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 céfalexine 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 céfalexine par voie orale à des doses aussi élevées que 500 mg/kg. Dans une portée de 22 souris, des anomalies du squelette, soit des côtes ondulées et une difformité des membres, ont été observées chez deux rejetons, mais elles n'ont pas été considérées comme étant associées au médicament<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 similaire 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, Kllsmiesz H et al : Benefits and risks of sequential parenteral-oral cephalosporin therapy for suppurative bone and joint infections. *Journal of Pediatric Orthopedics* 1982;2(3):255-262.
6. Dillon, 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. Product Monograph - APO-CEPHALEX (Cephalexin Tablets USP) Tablets 250 mg and 500 mg. APOTEX Inc., Date of Revision: August 8, 2018. Control Number: 217227.
17. Monographie de produit-KEFLEX™ (Comprimés de céfalexine) à 250 mg et 500 mg. PENDOPHARM, Division de Pharmascience Inc., Numéro de contrôle de la présentation : 233620, date de révision: Le 17 mars 2020.



**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE  
VOTRE MÉDICAMENT**

**RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT**

**Pr AURO-CEPHALEXIN**

Comprimés de céfalexine

250 mg et 500 mg

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir AURO-CEPHALEXIN et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur AURO-CEPHALEXIN sont disponibles.

**Pourquoi utilise-t-on AURO-CEPHALEXIN?**

- AURO-CEPHALEXIN peut être indiqué 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 AURO-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 AURO-CEPHALEXIN agit-il?**

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

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

**Quels sont les ingrédients d'AURO-CEPHALEXIN?**

Ingrédient médicamenteux : Monohydrate de céfalexine

Ingrédients non-médicamenteux : Glycolate d'amidon sodique, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane, macrogol et laque d'aluminium FCF jaune n° 6 AD&C jaune orangé.

**Sous quelle forme se présente AURO-CEPHALEXIN?**

Comprimés de céfalexine BP à 250 mg et 500 mg.

**Ne prenez pas AURO-CEPHALEXIN dans le cas suivant :**

- Vous êtes allergique à la céfalexine, aux antibiotiques de la famille des céphalosporines ou à tout autre ingrédient d'AURO-CEPHALEXIN.

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

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

**Comment prendre AURO-CEPHALEXIN :**

- Prenez AURO-CEPHALEXIN oralement, l'estomac vide;
- Même si votre état s'améliore au début du traitement, vous devez utiliser AURO-CEPHALEXIN exactement comme il vous a été prescrit;
- Un mauvais usage ou un usage abusif d'AURO-CEPHALEXIN pourrait amener la croissance de bactéries qui ne seront pas tuées par AURO-CEPHALEXIN (résistance). Cela signifie qu'AURO-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 :

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

Si vous croyez avoir reçu une trop grande quantité d'AURO-CEPHALEXIN, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

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

Cette liste ne renferme pas tous les effets secondaires que vous pourriez ressentir pendant que vous prenez AURO-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.

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

<b>Effets secondaires graves : fréquence et procédure à suivre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux</b>
	<b>Dans les cas graves seulement</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>RARE</b>			
Symptômes d'une grave inflammation de la muqueuse intestinale (colite à <i>Clostridium difficile</i> ) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhée persistante;</li> <li>• Diarrhée sanglante ou aqueuse;</li> <li>• Douleurs abdominales ou crampes d'estomac</li> <li>• Selles glaireuses ou sanguinolentes.</li> </ul>			√
Graves réactions cutanées : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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);</li> <li>• 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.</li> </ul>			√
Effets indésirables cutanés graves (graves réactions cutanées qui peuvent également affecter d'autres organes) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desquamation de la peau ou formation de cloques (avec ou sans pus) pouvant aussi affecter vos yeux, votre bouche, votre nez ou vos organes génitaux, démangeaisons, éruption cutanée grave, bosses sous la peau, peau douloureuse, changement de couleur de la peau (rougeurs, jaunissement, violacée)</li> <li>• Enflure et rougeur des yeux ou du visage</li> <li>• Symptômes pseudogrippaux, fièvre, frissons, courbatures, ganglions enflés, toux</li> <li>• Essoufflement, douleur thoracique ou inconfort</li> </ul>			√

Si vous présentez un symptôme incommode 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 à Santé Canada 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; ou
- En composant sans frais le 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consulter 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.*

### **Conservation :**

Conserver à une température ambiante contrôlée (de 15 °C à 30 °C).  
Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

### **Pour en savoir plus sur AURO-CEPHALEXIN :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>), sur le site du fabricant <http://www.auropharma.ca>, ou en téléphonant au 1-855-648-6681.

Ce dépliant a été rédigé par :

### **Auro Pharma Inc.**

3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402  
Woodbridge, Ontario, L4L 8K8  
Canada.

Date de révision : le 3 juin 2020.