

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Keforal 500 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 500 mg de céfalexine (sous forme de céfalexine monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Les comprimés sont de forme biconvexe et allongée. Une face du comprimé est marquée « GP4 » et l'autre porte une barre de cassure.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Keforal est un antibiotique semi-synthétique de la famille des céphalosporines, à administrer par voie orale.

La céfalexine est indiquée pour le traitement des infections suivantes, de gravité légère à modérée, dans la mesure où le micro-organisme responsable est sensible à la céfalexine en cas d'allergie non-IgE médiée à la pénicilline ou l'intolérance à l'amoxicilline ou amoxicilline / acide clavulanique :

- La pharyngite
- La prophylaxie de l'endocardite bactérienne.

Les directives officielles régissant la prescription et l'utilisation correctes des antibactériens devront être respectées.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Indication	Posologie pour adultes	Posologie pour enfants
Pharyngite	1 à 4 g par jour en quatre doses pendant 7 jours	Non indiqué
Prophylaxe de l'endocardite bactérienne	2 g	50 mg/kg

Les patients atteints d'insuffisance rénale

Valeur de base de la clairance de la créatinine (ml/min)	Intervalle entre les doses
5	48 heures
15	24 heures
15-50	8-12 heures
≥50	Inutile de modifier le schéma d'administration

Mode d'administration

Keforal est administré par voie orale, de préférence à jeun. Les comprimés ont une barre de cassure et peut être divisé.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

L'allergie médiée par les IgE à la pénicilline.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant de commencer un traitement par la céfalexine, on devra exclure avec soin tout antécédent d'hypersensibilité aux céphalosporines et/ou pénicillines. Une allergie croisée existe entre les pénicillines et les céphalosporines.

Si une réaction allergique se déclare durant le traitement par la céfalexine, l'administration du médicament doit être cessée et le patient doit être traité avec les médicaments indiqués dans ce cas.

L'usage d'antibiotiques peut s'accompagner de colite pseudomembraneuse. Il est donc important d'envisager ce diagnostic lorsqu'une diarrhée se déclare chez un patient pendant ou jusqu'à trois semaines après le traitement par ces médicaments. Des mesures appropriées devront alors être prises.

Un traitement de longue durée par la céfalexine peut entraîner la prolifération des micro-organismes qui n'y sont pas sensibles ; un suivi continu de l'état du patient est donc d'une importance primordiale. Si une surinfection se déclare durant le traitement, les mesures thérapeutiques appropriées devront être prises. Un étroit contrôle bactérien et clinique est nécessaire dans ce cas vu que la dose sûre peut être plus faible que la dose habituellement recommandée.

La céfalexine doit être administrée avec précaution aux patients dont la fonction rénale est gravement diminuée (voir rubrique 4.2).

Chez les patients traités par la céfalexine, une réaction faussement positive lors du test de détection de glucose urinaire peut se produire si l'on utilise des réactifs contenant du cuivre (Benedict, Fehling), ou des comprimés de sulfate de cuivre, mais non lors de la détection enzymatique (bandelettes).

Les résultats des études animales suggèrent que l'utilisation concomitante de diurétiques de l'anse risque de toxicité rénale peut augmenter. Par conséquent, il faut être prudent lorsque l'on utilise ces associations (voir rubrique 4.5).

Des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) ont été rapportés dans le cadre de traitements par céfalexine. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes, et faire l'objet d'une surveillance étroite des réactions cutanées. Si des signes ou symptômes évoquant l'une de ces réactions apparaissent, la céfalexine doit être arrêtée immédiatement et un traitement de substitution doit être envisagé. La plupart de ces réactions sont vraisemblablement survenues au cours de la première semaine de traitement.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les résultats d'études sur les animaux donnent à penser que l'usage simultané de diurétiques de l'anse peut augmenter le risque de toxicité rénale.

L'utilisation simultanée de céphalosporines et d'aminosides peut augmenter la néphrotoxicité de ces derniers ; par conséquent, la prudence est de mise lors de la prescription de telles associations.

La prise simultanée d'antibiotiques bactériostatiques peuvent perturber le fonctionnement des bêta-lactames.

Les céphalosporines peuvent potentialiser l'effet des anticoagulants coumariniques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas ou d'une quantité limitée de données sur l'utilisation de la céfalexine chez les femmes enceintes. Les études animales montrent pas d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryo-foetal, la parturition ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3).

Keforal n'est pas recommandé pour une utilisation pendant la grossesse.

Les femmes susceptibles de devenir enceintes sont invités à utiliser la contraception.

Allaitement

La céfalexine est en petites quantités excrétées dans le lait maternel. La prudence est recommandée lors de la prescription de la céfalexine chez les femmes allaitantes.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de la céfalexine sur la fertilité masculine ou féminine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune donnée n'est disponible sur les effets de la céfalexine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. De tels effets sont cependant peu probables.

4.8 Effets indésirables

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles. Site internet: www.afmps.be; e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

Les effets indésirables suivants peuvent se produire lors de l'utilisation de Keforal. La fréquence des effets indésirables est classée selon les catégories suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$).

Infections et infestations

Peu fréquent : candidose

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquent : éosinophilie

Peu fréquent : neutropénie

Rare : agranulocytose, anémie hémolytique, thrombocytopenie

Affections du système immunitaire

Fréquent : réactions allergiques

Rare : réaction anaphylactique, maladie sérique (ou réaction ressemblant à la maladie sérique, érythème polymorphe avec arthralgie/arthritis et fièvre)

Affections du système nerveux

Très fréquent : troubles du sommeil

Rare : céphalées, irritabilité, confusion, pyrexie, vertiges

Affections gastro-intestinales

Fréquent : vomissements, diarrhée, dyspepsie, constipation, nausées, douleur abdominale

Rare : colite pseudomembraneuse

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : augmentation légère de l'AST et de l'ALT

Rare : jaunisse cholestatique

Très rare : hépatite transitoire, ictère cholestatique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : éruptions cutanées, érythème

Rare : urticaire, prurit, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson (ectodermose érosive pluri-orificielle), nécrose épidermique toxique (épidermolyse nécrosante suraiguë), œdème angioneurotique

Fréquence indéterminée: Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Rare : arthralgie, arthrite

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : hématurie, néphrite interstitielle réversible

Affections des organes de reproduction et du sein

Rare : candidose vaginale, infection vaginale – sécrétion vaginale ou démangeaisons génitales et anales

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très rare : fatigue

Investigations

Peu fréquent : anomalies des tests de fonction rénale

Très rare : Coombs direct positif

4.9 Surdosage

Les symptômes de surdosage comprennent entre autres : nausées, vomissements, douleurs épigastriques, diarrhée et hématurie. Avertissez immédiatement votre médecin traitant ou contactez le Centre antipoisons (070/245 245).

En cas de surdosage grave, un traitement symptomatique général est recommandé, y compris une étroite surveillance clinique et des analyses des fonctions sanguine, rénale et hépatique ainsi que du statut de coagulation et ce, jusqu'à stabilisation du patient. Aucun effet positif de la diurèse forcée, de la dialyse péritonéale, de l'hémodialyse ni de l'hémoperfusion au charbon actif n'a été prouvé en cas de surdosage de céfalexine, et il est extrêmement improbable que l'une de ces procédures soit indiquée. La décontamination du tractus gastro-intestinal par l'administration de charbon activé ne devrait pas être nécessaire à moins que le surdosage n'atteigne 5 à 10 fois la dose journalière normale.

Des cas d'hématurie, sans troubles de la fonction rénale, ont été rapportés chez des enfants ayant accidentellement avalé plus 3,5 g de céfalexine par jour. Le traitement est symptomatique (fluidothérapie) et on n'a pas rapporté de séquelles.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Propriétés générales

Classe pharmacothérapeutique : antibiotiques bêta-lactames, de première génération, céphalosporines, code ATC : J01DB01.

Mécanisme d'action

Toutes les céphalosporines (bêta-lactamines) inhibent la production de la paroi cellulaire et sont des inhibiteurs sélectifs de la synthèse de peptidoglycane. La première étape du mécanisme d'action est la liaison de la substance active aux récepteurs cellulaires (Protéines de Liaison aux Pénicillines ou PLP). Après cette liaison, la réaction de la transpeptidase est inhibée, ce qui bloque la synthèse de peptidoglycane. Ce processus entraîne la bactériolyse.

Mécanismes de résistance

Les antibiotiques bêta-lactamines contiennent un cycle bêta-lactame essentiel à leur activité antimicrobienne. La rupture de ce cycle fait perdre à l'antibiotique son efficacité. Différentes bactéries possèdent des enzymes (bêta-lactamases) capables de rompre ce cycle, ce qui les rend résistantes à l'action de cette classe d'antibiotiques.

Comme pour toutes les céphalosporines et autres bêta-lactamines, les mécanismes de résistance acquis diffèrent d'un groupe de bactéries à l'autre et comprennent : modifications des sites de liaison (PLP), dégradation enzymatique par bêta-lactamases, modification de l'accès au site de liaison. Des résistances croisées existent entre les céphalosporines et les pénicillines. Les micro-organismes à gram négatif qui contiennent des bêta-lactamases inductibles chromosomiques, comme *Enterobacter spp*, *Serratia spp*, *Citrobacter spp* et *Providentia spp*, doivent être considérés comme résistants à la céfalexine, malgré une sensibilité in vitro.

Points de rupture

Les agents pathogènes pertinents pour les indications sont limités au groupe de bêta-hémolytique streptocoques (pharyngite), et le streptocoque viridans (prophylaxie de l'endocardite bactérienne). La sensibilité de l'agent pathogène a été déterminée selon EUCAST par:

- bêta-hémolytique streptocoques du groupe A: la sensibilité aux bêta lactames est dérivée de la sensibilité à la pénicilline
- Streptocoques viridans: la sensibilité à la céfalexine est limitée

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La céfalexine est stable en milieu acide et doit être prise en dehors des repas. Elle est absorbée rapidement après l'administration orale. Les doses de 250 mg, 500 mg et 1 000 mg, donnent des pics moyens de 9, 18, et 32 µg/ml respectivement dans le sang 1 heure après l'administration. Ces chiffres proviennent de sujets à jeun ; si le sujet prend de la nourriture, l'absorption est ralentie et les taux sanguins sont plus bas. Des concentrations mesurables d'antibiotique sont encore présentes dans le sang 6 heures après la prise.

Distribution

Le volume de distribution après administration orale est d'environ $16 \pm 1,3$ l par $1,73$ m². La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 13 à 19 %. Il n'y a pratiquement pas de pénétration dans le liquide céphalo-rachidien. La présence de céfalexine a été démontrée dans la bile. Les taux dans l'humeur aqueuse sont de 10 à 15 % de ceux du sang.

Biotransformation

La céfalexine n'est pas métabolisée.

Excrétion

La demi-vie sérique est d'environ 1 heure. Plus de 90 % de l'antibiotique est excrété sous sa forme active, dans l'urine, dans les huit heures qui suivent l'administration orale. Durant cette période, les concentrations les plus élevées dans l'urine sont d'environ 1 000, 2 200 et 5 000 µg/ml après des doses de 250 mg, 500 mg et 1 000 mg respectivement.

5.3 Données de sécurité préclinique

En plus des données ailleurs dans le résumé des caractéristiques du produit, il n'y a pas de données précliniques supplémentaires pertinentes pour le prescripteur.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

- Noyau du comprimé : povidone K-90 (E1201), glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium (E470b).
- Pelliculage : glycérine, hydroxypropylméthylcellulose (E464), talc (E553b), dioxyde de titane (E171), méthylcellulose (E461), oxyde de fer jaune et rouge (E172).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Keforal est disponible sous forme de comprimés pelliculés. Les comprimés sont emballés par 10 comprimés pelliculés dans une plaquette thermoformée en PVC/aluminium.

Keforal est administré par voie orale. Trois formats d'emballages sont disponibles: emballage de 16 comprimés, 20 comprimés ou emballage clinique de 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Eurocept International BV
Trapgans 5

1244 RL Ankeveen
Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE085154

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 01 mars 1973

Date de dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

2 Août 2018

Date d'approbation: 10/2018