

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de pivmécillinam..... 200
mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé est indiqué chez la femme adulte dans le traitement d'infections urinaires (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2. Posologie et mode d'administration

Les recommandations thérapeutiques doivent être respectées.

Posologie

Chez la femme adulte :

Indications	Posologie
Cystites aiguës non compliquées	400 mg x 2/jour pendant 5 jours
Cystites à risque de complication, incluant les cystites gravidiques Bactériuries asymptomatiques gravidiques	400 mg x 2/jour pendant 7 jours

En cas d'insuffisance rénale

La dose de charge sera identique : la posologie d'entretien sera ensuite réduite en rapport avec la diminution de la clairance de la créatinine. Quand la filtration glomérulaire est comprise entre 15 et 30 ml/min, diviser la posologie par deux. Quand la filtration glomérulaire est inférieure à 15 ml/min, diviser la posologie par trois.

Toutefois, les modalités d'adaptation posologique optimales chez l'insuffisant rénal ne sont pas établies.

Population pédiatrique

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés en position assise ou debout, au milieu d'un repas, avec un grand verre d'eau afin d'éviter le risque d'ulcération ?sophagienne. Il est important de ne pas s'allonger ou de ne pas se coucher pendant les 30 minutes qui suivent la prise des comprimés (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.3. Contre-indications

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

Antécédent d'une réaction d'hypersensibilité immédiate sévère (par exemple anaphylaxie) à une autre bêta-lactamine (par exemple, une céphalosporine, un carbapénème ou un monobactame) (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Toute affection susceptible de retarder le transit ou la vidange ?sophagienne.

Anomalies génétiques du métabolisme entraînant un déficit sévère en carnitine, telles qu'un défaut du transporteur de la cartinine, une acidurie méthylmalonique ou une acidémie propionique (voir rubrique 4.8).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Des effets indésirables cutanés graves (EICG) tels que la réaction médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes systémiques (syndrome DRESS), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET, ou syndrome de Lyell), pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou être fatals, ont été rapportés en relation avec le traitement SELEXID. Au moment de prescrire le traitement, les patients doivent être informés des signes et symptômes et les surveiller attentivement pour déceler tout effet indésirable cutané. En cas d'apparition des signes et symptômes évocateurs de ces effets indésirables, le traitement par SELEXID doit être arrêté immédiatement et un traitement et/ou des mesures appropriés doivent être pris.

Limites du cadre d'utilisation de cette spécialité

Les données sont limitées dans le traitement des cystites à risque de complication et des bactériuries asymptomatiques gravidiques.

Hypersensibilité

Avant de débiter un traitement par pivmécillinam, un interrogatoire approfondi est nécessaire afin de rechercher les antécédents de réactions d'hypersensibilité aux pénicillines, aux céphalosporines ou à d'autres bêta-lactamines.

Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) sévères et parfois fatales ont été observées chez des patients traités par pénicillines. La survenue de telles réactions est plus probable chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline et chez les personnes atteintes d'atopie. La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement par SELEXID et la mise en ?uvre d'un traitement adapté (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Colite pseudomembraneuse

Une colite pseudomembraneuse causée par *Clostridium difficile* peut survenir. En cas d'apparition d'une diarrhée après l'utilisation de SELEXID, l'éventualité d'une colite pseudomembraneuse doit être envisagée et prise en charge.

Ulcérations ?sophagiennes

Des cas d'ulcérations ?sophagiennes ont été rapportés avec SELEXID.

L'utilisation de SELEXID est contre-indiquée chez les patients atteints d'une maladie susceptible de retarder le transit ou la vidange ?sophagienne.

Les modalités d'administration décrites dans la rubrique 4.2 doivent être respectées afin de réduire le risque de lésion ?sophagienne.

Porphyrie

SELEXID ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant de porphyries car le pivmécillinam a été associé à des crises aiguës de porphyries.

Encéphalopathie

Les bêta-lactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie, ou mouvement anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.

Méthotrexate

L'utilisation concomitante du pivmécillinam et du méthotrexate est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Acide valproïque/valproate

L'utilisation concomitante du pivmécillinam et de l'acide valproïque ou du valproate est déconseillée en raison de l'augmentation du risque de déficit en carnitine (voir rubrique 4.5).

Traitement au long cours ou répété

SELEXID doit être utilisé avec prudence en cas de traitement au long cours ou répété, en raison du risque de survenue d'un déficit en carnitine. Les symptômes d'un déficit en carnitine incluent douleurs musculaires, fatigue et confusion.

Résultats faux-positifs aux tests de dépistage concernant l'acidémie isovalérique chez les nouveau-nés

Interférence avec les tests de dépistage néonatal : la prise de pivmécillinam peu avant l'accouchement peut entraîner des résultats faux positifs au test de dépistage de l'acidémie isovalérique chez le nouveau-né dans le cadre du dépistage néonatal. Cela peut être dû à la formation de pivaloylcarnitine, simulant la présence d'isovalerylcarnitine. Il est donc recommandé d'inclure un test de dépistage secondaire pour chaque échantillon obtenu chez des nouveau-nés dont le test de dépistage de l'acidémie isovalérique est positif si l'on soupçonne que ce résultat est un faux positif lié à l'utilisation de pivmécillinam.

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

Associations déconseillées

Méthotrexate

Augmentation des effets et de la toxicité hématologique du méthotrexate : inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines.

Acide valproïque/valproate

Augmentation du risque de déficit en carnitine pouvant provoquer des myopathies, hypoglycémies, cardiomyopathies voire des encéphalopathies.

Associations à prendre en compte

Probénécide

Diminution de l'excrétion des pénicillines ce qui entraîne une augmentation de leur taux sanguin.

Produits bactériostatiques

L'effet bactéricide des pénicillines peut être modifié en cas d'administration concomitante de produits bactériostatiques, comme l'érythromycine et les tétracyclines.

Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des antivitamines K ont été rapportés chez des patients recevant des antibiotiques. Le contexte infectieux ou inflammatoire marqué, l'âge et l'état général du patient apparaissent comme des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il apparaît difficile de faire la part entre la pathologie infectieuse et son traitement dans la survenue du déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées : il s'agit notamment des fluoroquinolones, des macrolides, des cyclines, du cotrimoxazole et de certaines céphalosporines, qui imposent, dans ces conditions, de renforcer la surveillance de l'INR.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de grossesses (plus de 1000 grossesses) n'a mis en évidence aucun effet malformatif, ni toxique pour le fœtus et le nouveau-né du pivmécillinam.

SELEXID peut être utilisé pendant la grossesse si nécessaire.

Allaitement

Le mécillinam est excrété dans le lait maternel, mais aux doses thérapeutiques de SELEXID, aucun effet chez les nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu.

SELEXID peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

L'effet de SELEXID sur la fertilité n'a pas fait l'objet d'études cliniques. Une étude préclinique n'a mis en évidence aucun effet sur la fertilité chez des rats.

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

Ce médicament peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines notamment du fait de la survenue possible d'encéphalopathie (voir rubriques 4.4, 4.8 et 4.9).

4.8. Effets indésirables

L'estimation de la fréquence des effets indésirables repose sur l'analyse cumulée des données issues des études cliniques et des notifications spontanées.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des nausées et des diarrhées.

Des réactions anaphylactiques et des colites pseudomembraneuses fatales ont été rapportées (voir rubrique 4.4).

Des effets indésirables cutanés graves (EICG), y compris la réaction médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes systémiques (syndrome DRESS), le syndrome de Stevens- Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET, ou syndrome de Lyell), pouvant menacer le pronostic vital ou être fatals, ont été rapportés (voir la rubrique 4.4).

Les effets indésirables sont présentés par classe de système-organe MedDRA (SOC), et les effets indésirables individuels sont présentés au sein de chaque SOC par ordre décroissant de fréquence. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Très fréquent (? 1/10)

Fréquent (?1/100 et < 1/10)

Peu fréquent (? 1/1 000 et < 1/100)

Rare (? 1/10 000 et < 1/1 000)

Très rare (< 1/10 000)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations	
Fréquent	Mycose vulvovaginale
Peu fréquent	Colite due à Clostridium difficile
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Réaction anaphylactique
Fréquence indéterminée	Choc anaphylactique, angi?dème (voir rubrique 4.4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Déficit en carnitine (voir rubrique 4.3).
Affections du système nerveux	
Peu fréquent	Céphalée Etourdissement
Indéterminée	Encéphalopathie*
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Diarrhées

Nausées	
Peu fréquent	Vomissements Douleur abdominale Dyspepsie Ulcération ?sophagienne (voir rubriques 4.2 et 4.4) ?sophagite Ulcération buccale
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent	Anomalies du bilan hépatique
Fréquence indéterminée	Hépatite cytolytique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Eruption** Urticaire Prurit
Fréquence indéterminée	Effets indésirables cutanés graves***, y compris réaction médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes systémiques, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Néphropathie interstitielle aiguë immuno-allergique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Fatigue

*Les bêta-lactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie, ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.

**Différents types d'éruptions ont été rapportés tels que des éruptions érythémateuses, maculaires ou maculo-papuleuses.

***De très rares cas ont été rapportés après la mise sur le marché, leur fréquence ne peut pas être établie.

Effets indésirables des antibiotiques de la classe des bêta-lactamines :

Elévation légère et réversible des transaminases (ASAT, ALT), des phosphatases alcalines et de la bilirubine

Neutropénie

Eosinophilie

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants devraient être les mêmes que chez les adultes, ceci basé sur un nombre limité de données.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'est survenu avec SELEXID. Cependant, à des doses excessives, SELEXID pourrait entraîner des nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhées. Le traitement se limite à des mesures symptomatiques.

Les bêta-lactamines exposent au risque d'encéphalopathie (confusion, troubles de la conscience, épilepsie, ou mouvements anormaux) et, particulièrement, en cas de surdosage ou d'insuffisance rénale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Pénicillines à large spectre, code ATC : J01CA08.

Le pivmécillinam est un bioprécurseur du mécillinam, antibiotique actif apparenté chimiquement à la famille des bêta-lactamines : c'est un dérivé de l'acide 6 amidino-penicillanique.

Le mécillinam est bactéricide et agit par blocage de la synthèse de la paroi cellulaire en se fixant sélectivement sur l'enzyme PBP2.

Son mode d'action particulier explique son spectre antibactérien : le mécillinam agit surtout sur les organismes Gram négatif de la famille des entérobactéries, en raison de sa grande affinité pour les PBP2 de ces organismes.

RESISTANCE

Les mécanismes de résistance au mécillinam sont complexes et non complètement élucidés. Chez les entérobactéries, la résistance au mécillinam est peut être due à une production de quelques bêta-lactamases et à une modification de la liaison protéique à la pénicilline.

L'action exclusive du pivmécillinam sur le PBP-2 conduit à une faible résistance croisée avec les autres bêta-lactamines (pénicillines et céphalosporines).

En tant qu'antibiotique à spectre étroit actif contre les bacilles Gram négatif, il est peu probable que le pivmécillinam contribue à la propagation de souches bactériennes résistantes.

SPECTRE D'ACTIVITE ANTI-BACTERIENNE

Les concentrations critiques séparent les souches sensibles des souches de sensibilité intermédiaire et ces dernières, des résistantes :

Recommandations EUCAST (v5.0, 2015-01-01)

Enterobacteriaceae : S ? 8¹ mg/l et R > 8¹ mg/l

¹Concentrations critiques définies pour E. coli, Klebsiella spp. et P. mirabilis.

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Il est donc utile de disposer d'informations sur la prévalence de la résistance locale, surtout pour le traitement d'infections sévères. Si nécessaire, il est souhaitable d'obtenir un avis spécialisé principalement lorsque l'intérêt du médicament dans certaines infections peut être mis en cause du fait du niveau de prévalence de la résistance locale.

Classes
<p>ESPÈCES HABITUELLEMENT SENSIBLES</p> <p>Aérobies à Gram négatif</p> <p>Citrobacter koseri Escherichia coli Proteus rettgeri Proteus vulgaris</p>
<p>ESPÈCES INCONSTAMMENT SENSIBLES (RESISTANCE ACQUISE ? 10%)</p> <p>Aérobies à Gram négatif</p> <p>Citrobacter freundii Enterobacter Klebsiella (+) Morganella morganii (+) Proteus mirabilis (+) Providencia (+) Serratia (+)</p>
<p>ESPÈCES NATURELLEMENT RÉSISTANTES</p> <p>Aérobies à Gram positif</p> <p>Enterococcus faecalis Staphylococcus aureus Staphylococcus saprophyticus (1)</p> <p>Aérobies à Gram négatif</p> <p>Acinetobacter sp. Pseudomonas sp.</p>

(+) La prévalence de la résistance bactérienne est ? 50% en France.

(1) Une efficacité a été rapportée dans certaines études cliniques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le bioprécurseur pivmécillinam est absorbé à 75 pour cent, puis complètement et rapidement hydrolysé en mécillinam que l'on retrouve dans le compartiment vasculaire. Le taux et la vitesse d'absorption ne sont pas modifiés par la prise de nourriture.

Distribution : chez les sujets normo-rénaux

Après prise unique de 200, 400 ou 800 mg de pivmécillinam, la concentration sérique maximale en mécillinam, atteinte après environ 60 min, est respectivement de 2 à 3, 4 à 5, 6 à 8 microgrammes/ml, et elle reste supérieure à 1 microgramme/ml pendant respectivement 2, 3 à 4 et 4 à 5 heures.

La demi-vie plasmatique est d'environ 1 heure (mesurée par voie microbiologique).

Diffusion humorale et tissulaire : la diffusion est très importante dans le foie, les reins, la prostate et plus particulièrement dans la bile et les urines où elle dépasse très largement les CMI des germes sensibles (respectivement plus de 10 fois et plus de 50 fois).

La diffusion est faible dans le liquide céphalorachidien.

Le passage à travers le placenta est faible.

La concentration est pratiquement nulle dans le lait à dose thérapeutique. A forte posologie, de faibles quantités de mécillinam passent dans le lait maternel.

La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 10 à 15 pour cent.

Biotransformation

Le bioprécurseur pivmécillinam est complètement hydrolysé en mécillinam au moment de l'absorption. On a identifié dans l'urine 4 métabolites du mécillinam représentant environ 20 pour cent de la dose administrée : un seul possède une activité antibiotique.

Élimination

Le mécillinam est excrété principalement dans les urines, mais aussi dans la bile et, de là, dans les fécès. Après administration orale de 200 ou 400 mg de pivmécillinam, on obtient dans les 6 premières heures des concentrations urinaires respectivement de 70 et 120 microgrammes/ml. Dans les 6 heures qui suivent l'administration, on retrouve dans l'urine environ 40?45 pour cent de la dose administrée excrétée sous forme inchangée.

Chez les insuffisants rénaux, le délai d'apparition et la hauteur du pic sérique sont augmentés mais toutefois pas dans des proportions aussi fortes que le laisserait prévoir la diminution de la clairance de la créatinine : ce phénomène est dû à une augmentation compensatrice de l'élimination biliaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité ou toxicité des fonctions de reproduction n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme.

Aucune donnée de cancérogénicité n'est disponible pour le pivmécillinam ou le médicament actif mécillinam.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.

Pelliculage : hypromellose 6 cps, siméticone (émulsion à 30%), paraffine synthétique

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

12 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).

20 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).

28 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).

12 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

KARO PHARMA AB
BOX 16184
103 24 STOCKHOLM
SUÈDE

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

- 34009 379 930 5 0 : 12 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 301 049 3 4 : 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 301 049 4 1 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 324 413 9 6 : 12 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I