

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Selexid 400 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 400 mg de chlorhydrate de pivmécillinam.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Un comprimé pelliculé blanc, de la forme d'une capsule, de 8 x 17 mm.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Selexid est indiqué pour le traitement chez l'adulte de la cystite aigüe, non compliquée, provoquée par des bactéries sensibles au mecillinam (voir rubrique 5.1)

Il faut tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes : 400 mg, 3 fois par jour.

Durée du traitement

La durée du traitement recommandée est de 3 jours.

Il faut tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des agents antibactériens.

Population pédiatrique

Selexid ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans car l'efficacité et la sécurité de Selexid n'ont pas encore été établies.

Personnes âgées

L'excrétion rénale du mecillinam est retardée chez les personnes âgées, mais une accumulation significative du médicament aux doses recommandées pour les adultes est improbable. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose.

Insuffisance rénale

L'excrétion rénale du mecillinam est retardée chez les patients atteints d'une diminution de la fonction rénale, mais une accumulation significative du médicament aux doses recommandées pour les adultes est improbable. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose.

Mode d'administration

Selexid doit être pris avec un demi-verre de liquide au moins. Selexid peut être pris avec la nourriture.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité aux pénicillines ou céphalosporines.
- Toute affection entraînant des troubles de transit à travers l'œsophage.
- Anomalies génétiques du métabolisme connues pour entraîner une carence grave en carnitine telles qu'un défaut du transporteur de la carnitine, une acidurie méthylmalonique et une acidémie propionique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

- Des effets indésirables cutanés graves tels qu'une réaction d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes systémiques (syndrome DRESS), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), pouvant menacer le pronostic vital ou être fatal, ont été signalés en association avec le traitement par Selexid. Au moment de prescrire le traitement, les patients doivent être informés des signes et symptômes et doivent être surveillés attentivement afin de déceler la survenue de tout effet indésirable cutané. Si des signes et symptômes évocateurs de ces effets indésirables apparaissent, il faudra arrêter immédiatement le traitement par Selexid et administrer un traitement et/ou prendre des mesures appropriés.
- Une colite pseudomembraneuse provoquée par le *Clostridium difficile* peut se produire. En cas de diarrhée, on doit tenir compte de l'éventualité d'une colite pseudomembraneuse et prendre les précautions appropriées.
- Ne doit pas être utilisé chez des patients souffrant de porphyrie car le pivmécillinam est relié à des poussées aiguës de porphyrie.
- Un traitement simultané à l'acide valproïque, au valproate ou à un autre médicament libérant de l'acide pivalique doit être évité à cause du risque accru de diminution de la carnitine.
- Les comprimés pelliculés de Selexid doivent être utilisés avec prudence pour les traitements à long terme ou fréquemment répétés à cause du risque de diminution de la carnitine. Les douleurs musculaires, l'épuisement et la confusion font partie des symptômes de la diminution de la carnitine.
- 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 (voir rubrique 4.6).
- Les comprimés doivent être pris avec un demi-verre de liquide au moins à cause du risque d'ulcération œsophagien.

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

- L'administration simultanée de probénécide réduit l'excrétion de mécillinam et accroît par conséquent le taux sanguin de l'antibiotique.
- La clairance du méthotrexate du corps peut être réduite en utilisant simultanément la pénicilline.

- Un traitement simultané à l'acide valproïque, au valproate ou à un autre médicament libérant de l'acide pivalique doit être évité à cause du risque accru de diminution de la carnitine.
- L'effet bactéricide du mécillinam peut être gêné par l'administration concomitante de produits à effet bactériostatique comme l'érythromycine et les tétracyclines.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un grand nombre de données sur les femmes enceintes (plus de 1000 issues de grossesses) n'indiquent aucune malformation ni une toxicité fœtale/néonatale du pivmécillinam/mécillinam. Selexid peut être utilisé pendant la grossesse si un besoin clinique existe.

Quelques cas de résultats faux positifs aux tests de dépistage chez le nouveau-né, simulant la présence d'une acidémie isovalérique, ont été rapportés. La prise de pivmécillinam peu avant l'accouchement peut entraîner un résultat faux positif au test de dépistage de l'acidémie isovalérique chez le nouveau-né dans le cadre du dépistage néonatal (voir rubrique 4.4).

Allaitement

Le mécillinam est excrété dans le lait maternel, mais à des doses thérapeutiques, aucun effet sur la santé des nouveau-nés/nourrissons allaités n'est attendu de l'usage du Selexid. Selexid peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Aucune étude clinique n'a été menée sur l'effet du Selexid sur la fertilité. Une étude préclinique n'a montré aucun effet sur la fertilité chez les rats.

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

Selexid n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

L'estimation de la fréquence des effets indésirables est basée sur l'analyse des données rassemblées des études cliniques et des rapports spontanés.

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

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

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

Les effets indésirables sont listés par MedDRA SOC et les effets indésirables individuels sont listés en commençant par les plus fréquemment rapportés. Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Très fréquent $\geq 1/10$

Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$

Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$

Rare $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$

Très rare $< 1/10\ 000$

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

Infections et infestations	
Fréquent :	Mycoses vulvo-vaginales
Peu fréquent :	Colite à <i>Clostridium difficile</i>
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent :	Thrombocytopénie
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent :	Réaction anaphylactique
Fréquence indéterminée :	Choc anaphylactique
Affections du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent :	Diminution de la carnitine
Affections du système nerveux	
Peu fréquent :	Maux de tête Étourdissement
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent :	Vertiges
Affections gastro-intestinales	
Fréquent :	Diarrhée Nausées
Peu fréquent :	Vomissements Douleurs abdominales Dyspepsie Ulcère œsophagien Œsophagite Ulcération buccale
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent :	Fonction hépatique anormale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent :	Rash* Urticaire Prurit
Fréquence indéterminée :	Effets indésirables cutanés graves**, notamment une réaction d'origine médicamenteuse s'accompagnant d'une éosinophilie et de symptômes systémiques, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique Angioedème
Troubles généraux et affections au site d'administration	
Peu fréquent :	Fatigue

* Divers types de rash tels que des réactions cutanées érythémateuses, maculaires ou maculo-papulaires ont été rapportés

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

Effets indésirables de la classe des bêta-lactamines

- Hausse légère et réversible de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de l'alanine aminotransférase (ALAT), de la phosphatase alcaline et de la bilirubine.
- Neutropénie.
- Éosinophilie.

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la gravité des effets indésirables chez les enfants devraient être identiques à ceux des adultes en se basant sur des données limitées.

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 en Belgique via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUXELLES ou Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou. Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@afmps.be et au Luxembourg via Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé, Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucun surdosage n'a été rencontré avec Selexid. Cependant, des doses excessives de Selexid entraîneront probablement des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et des diarrhées. Le traitement doit être restreint aux mesures de soutien et symptomatiques.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antibactériens pour usage systémique, pénicillines avec un spectre élargi.
Code ATC : J01CA08

Mécanisme d'action

Selexid est un antibiotique actif par voie orale et contenant le précurseur pivmécillinam. C'est le pivaloyloxyméthylester de l'acide amidinopénicillanique, le mécillinam. Par voie orale, le pivmécillinam est bien absorbé et hydrolysé par la suite en mécillinam (l'agent antibactérien actif) par le corps, par des estérases non spécifiques, présentes dans le sang, la muqueuse gastro-intestinale et d'autres tissus. Le mécillinam est une bêta-lactamine avec un spectre étroit d'activité. Il est surtout actif contre les bactéries Gram négatif et son action perturbe la biosynthèse de la paroi cellulaire bactérienne.

Le mécillinam exerce une grande spécificité contre la protéine fixatrice de pénicilline 2 (PBP-2) sur la paroi de la cellule Gram négatif, contrairement à la majorité des autres agents bêta-lactamines qui se lient de préférence au PBP-1A, -1B ou -3 Gram négatif. On a observé une synergie lorsque le mécillinam est utilisé en association avec d'autres antibiotiques bêta-lactamines, y compris l'ampicilline, l'amoxicilline, la céfoxitine, la céfalotine, la céfazoline, la céfradine, le céfamandole, la ceftazidime et la ceftriaxone sur des isolats sélectionnés de la plupart des entérobactériacées.

Selexid a un faible impact sur la peau normale, la flore microbienne vaginale, intestinale et buccale.

Résistance

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. L'action exclusive du pivmécillinam sur le PBP-2 conduit à une faible résistance croisée aux autres bêta-lactamines (pénicilline et céphalosporine). La sensibilité du mécillinam à la plupart des bêta-lactamases (notamment les BLSE) produites par les entérobactériacées est limitée.

Chez les entérobactériacées, la résistance au mécillinam est peut-être due à une forte production de quelques bêta-lactamases et à une modification de la liaison protéinique à la pénicilline.

Points de contrôle des tests de sensibilité

EUCAST : S ≤ 8 mg/l/R > 8 mg/l (pour *E. coli*, *Klebsiella spp* et *P. mirabilis*)

Espèces généralement sensibles

Micro-organismes Gram négatif

Enterobacter spp

Résumé des Caractéristiques du Produit

Escherichia coli
Klebsiella spp
Proteus mirabilis

Espèces naturellement résistantes

Micro-organismes Gram positif

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

*Staphylococcus saprophyticus**

Micro-organismes Gram négatif

Pseudomonas spp

*À cause des concentrations élevées en mécillinam dans l'urine, on obtient généralement un effet clinique sur les cystites aiguës non compliquées provoquées par le *S. saprophyticus*.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

En tant qu'antibiotique bêta-lactamine, l'effet bactériologique du Selexid dans le traitement des cystites aiguës non compliquées dépend du temps au-dessus de la CMI.

Efficacité clinique contre des pathogènes spécifiques

L'efficacité a été démontrée dans des études cliniques contre les agents pathogènes sensibles au mécillinam in vitro pour le traitement des cystites aiguës non compliquées. Le mécillinam est un bêta-lactame à spectre étroit d'activité contre les bacilles Gram négatifs. Le mécillinam est très actif contre les *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, et *Enterobacter spp*. Le *S. saprophyticus*, qui présente une sensibilité limite in vitro, est sensible in vivo en raison de la forte concentration de mécillinam excrétée dans l'urine.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption, distribution, biotransformation

Le chlorhydrate de pivmécillinam est le précurseur du mécillinam, qui est hydrolysé en mécillinam (l'agent antibactérien actif) par le corps (voir 5.1).

Après administration par voie orale de 400 mg de pivmécillinam, des pics de concentration de pivmécillinam de 3 µg/ml environ sont atteints après 1 heure à 1 heure et demie après l'administration. La biodisponibilité du pivmécillinam par voie orale est d'environ 60 à 70 %. La biodisponibilité des comprimés de Selexid n'est pas affectée par la prise au moment des repas.

Élimination

La demi-vie d'élimination du mécillinam est d'une heure environ. Il est surtout excrété dans l'urine avec un peu d'excrétion biliaire. Dans une large mesure, le mécillinam est excrété par les reins par filtration et sécrétion tubulaire active. Le probénécide qui inhibe la sécrétion tubulaire inhibe également l'élimination du mécillinam. 60 à 70 % environ du mécillinam qui atteignent la circulation générale, sont excrétés sans changement dans l'urine, la majorité dans les six premières heures après l'administration, entraînant des concentrations dans l'urine > 200 mg/l après administration par voie orale d'un comprimé de 400 mg.

L'élimination du mécillinam est réduite d'environ 75 % chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (voir rubrique 4.2).

De faibles concentrations de mécillinam ont été observées chez le fœtus, le lait maternel et le liquide amniotique. La liaison protéinique du mécillinam au sérum humain est de 5 à 10 %.

Linéarité/non-linéarité

Le mécillinam montre une pharmacocinétique linéaire dans la plage cliniquement pertinente.

Aucune différence entre les deux sexes n'a été rapportée pour la pharmacocinétique du mécillinam.

Résumé des Caractéristiques du Produit

L'accumulation cliniquement pertinente du mécillinam ne se produit pas jusqu'à une administration de quatre fois par jour et il n'y a aucune indication de modification pharmacocinétique avec le temps avec une administration répétée.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Aucune donnée de carcinogénicité n'est disponible pour le pivmecillinam ou la substance active mecillinam.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Excipients dans le noyau du comprimé :

- Cellulose microcristalline
- Hydroxypropylcellulose
- Stéarate de magnésium

Excipients dans la pellicule :

- Hypromellose 6 cps
- Émulsion de siméthicone 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

Plaquette en aluminium/PVC-aluminium :

9, 10, 15 ou 20 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

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

KARO Pharma AB.

Résumé des Caractéristiques du Produit

Box 16184,
103 24 Stockholm,
Suède
E-mail : medinfo@karopharma.com

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE465724

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

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

02/2024

Date d'approbation du texte : 06/2025