

Saint - Denis, le 19/09/2022

Direction Direction des autorisations (DA)
Pôle AMM, modifications, accès précoce et compassionnel, en lien avec la direction médicale médicaments 2 (VARAMM2)
Dossier suivi par Thomas JURKIEWIEZ/AI
Tél +33 (0) 1 55 87 35 57
Courriel thomas.jurkiewicz@ansm.sante.fr
CIS 6 067 04 9
NL NL12324
Procédure N° APN_4699_E
N° sortant 2022091500334

KARO PHARMA AB
BOX 16184
103 24 STOCKHOLM
SUÈDE

Référence ANSM à rappeler dans toutes les correspondances:

N° Dossier V4IINAT-2022-02-0017/2022021700001

Madame, Monsieur,

Par lettre datée du 08 février 2022 et reçue le 16 février 2022, vous m'avez adressé, conformément aux dispositions du règlement (CE) n°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 et des lignes directrices relatives à son application, une demande de modification(s) de type :

- IA_{IN}
- IA
- IB
- II
- groupe de modifications

de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé

concernant :

C.I.4 : Changement(s) dans le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage ou la notice en raison de nouvelles données en matière de qualité, d'essais précliniques et cliniques ou de pharmacovigilance

Je vous informe qu'une suite favorable est réservée à votre demande et je vous prie de bien vouloir trouver ci-joint, la décision portant modification de l'autorisation de mise sur le marché de votre spécialité.

Toutefois, des modifications mineures ont été apportées à votre proposition d'annexes aux rubriques suivantes :

Dans l'annexe I (résumé des caractéristiques du produit) :

- 1. Dénomination du médicament
- 2. Composition qualitative et quantitative
- 3. Forme pharmaceutique
- 4.1. Indications thérapeutiques
- 4.2. Posologie et mode d'administration
- 4.3. Contre-indications
- 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
- 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement
- 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
- 4.8. Effets indésirables
- 4.9. Surdosage
- 5.1. Propriétés pharmacodynamiques
- 5.2. Propriétés pharmacocinétiques
- 5.3. Données de sécurité préclinique
- 6.1. Liste des excipients
- 6.2. Incompatibilités
- 6.3. Durée de conservation
- 6.4. Précautions particulières de conservation
- 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur
- 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation
- 7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
- 8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché
- Conditions de prescription et de délivrance

Dans l'annexe II:

- A Fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique et fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots
- B. Conditions ou restrictions de délivrance et d'utilisation
- C. Autres conditions et obligations de l'autorisation de mise sur le marché
- D. Conditions ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament
- E. Obligation spécifique relative aux mesures post-autorisation concernant l'autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles »
- F. Composition qualitative et quantitative en excipients

Ainsi que les rubriques correspondantes des annexes IIIA (Etiquetage) et IIIB (Notice).

La présente décision peut faire l'objet d'un recours contentieux devant la juridiction administrative compétente dans un délai de quatre mois à compter de sa date de réception. Vous voudrez bien rappeler en objet la référence ANSM dans toutes vos correspondances relatives à ce dossier.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée.

Christelle VECHOT
Cheffe du pôle AMM, modifications, accès précoce et compassionnel,
en lien avec la direction médicale médicaments 2
Direction des autorisations

Références	
NL	CIS
NL12324	6 067 04 9

Décision

portant modification de l'autorisation de mise sur le marché de la spécialité :

SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé

LE DIRECTEUR GENERAL DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE

Vu le règlement (CE) n°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 concernant l'examen des modifications des termes d'une autorisation de mise sur le marché de médicaments à usage humain et de médicaments vétérinaires, ainsi que les lignes directrices relatives à son application ;

Vu le code de la santé publique, cinquième partie, notamment les articles L.5121-8, L.5121-20, R.5121-21 et suivants ;

Vu l'autorisation de mise sur le marché octroyée le : 10/04/1981, modifiée ;

Vu la demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché présentée par :
KARO PHARMA AB
en date du 08 février 2022

et concernant :

- la ou les rubrique(s) du Résumé des Caractéristiques du Produit suivante(s) :

- 1. Dénomination du médicament
- 2. Composition qualitative et quantitative
- 3. Forme pharmaceutique
- 4.1. Indications thérapeutiques
- 4.2. Posologie et mode d'administration
- 4.3. Contre-indications
- 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
- 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement
- 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
- 4.8. Effets indésirables
- 4.9. Surdosage
- 5.1. Propriétés pharmacodynamiques
- 5.2. Propriétés pharmacocinétiques
- 5.3. Données de sécurité préclinique
- 6.1. Liste des excipients
- 6.2. Incompatibilités
- 6.3. Durée de conservation
- 6.4. Précautions particulières de conservation
- 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

- 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation
 - 7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
 - 8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché
 - Conditions de prescription et de délivrance
- la ou les rubrique(s) de l'annexe II suivante(s) :
 - A Fabricant(s) de la (des) substance(s) active(s) d'origine biologique et fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots
 - B. Conditions ou restrictions de délivrance et d'utilisation
 - C. Autres conditions et obligations de l'autorisation de mise sur le marché
 - D. Conditions ou restrictions en vue d'une utilisation sûre et efficace du médicament
 - E. Obligation spécifique relative aux mesures post-autorisation concernant l'autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles »
 - F. Composition qualitative et quantitative en excipients

Ainsi que les rubriques correspondantes de la Notice et de l'Etiquetage.

Décide

Article 1er

L'autorisation de mise sur le marché de la spécialité **SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé de KARO PHARMA AB** est modifiée.

Article 2

Les informations jointes à la présente décision remplacent les informations correspondantes des annexes de l'autorisation de mise sur le marché en vigueur.

Article 3

La présente décision est notifiée à l'intéressé.

Fait, le 19/09/2022

Christelle VECHOT
Cheffe du pôle AMM, modifications, accès précoce et compassionnel,
en lien avec la direction médicale médicaments 2
Direction des autorisations

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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 œsophagienne. 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 œsophagienne.

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

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 débuter 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 œuvre 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 œsophagiennes

Des cas d'ulcérations œsophagiennes 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 œsophagienne.

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

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).

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 ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$)

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

Rare ($\geq 1/10\ 000$ 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 <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, angioœdème (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 œsophagienne (voir rubriques 4.2 et 4.4) Œsophagite 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
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.

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><u>ESPÈCES HABITUELLEMENT SENSIBLES</u></p> <p><u>Aérobies à Gram négatif</u></p> <p><i>Citrobacter koseri</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Proteus rettgeri</i> <i>Proteus vulgaris</i></p>
<p><u>ESPÈCES INCONSTAMMENT SENSIBLES</u></p> <p>(RESISTANCE ACQUISE ≥ 10%)</p> <p><u>Aérobies à Gram négatif</u></p> <p><i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter</i> <i>Klebsiella</i> (+) <i>Morganella morganii</i> (+) <i>Proteus mirabilis</i> (+) <i>Providencia</i> (+) <i>Serratia</i> (+)</p>
<p><u>ESPÈCES NATURELLEMENT RÉSISTANTES</u></p> <p><u>Aérobies à Gram positif</u></p> <p><i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus saprophyticus</i> (1)</p> <p><u>Aérobies à Gram négatif</u></p> <p><i>Acinetobacter</i> sp. <i>Pseudomonas</i> 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 toxicologie en administration répétée et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

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

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

A.1. Nom et adresse du (des) fabricant(s) de la (des) substances(s) active(s) d'origine biologique

Sans objet.

A.2. Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

RECIPHARM STRÄNGNÄS AB
MARIEFREDSVÄGEN 35
645 41 STRÄNGNÄS
SUEDE

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Liste I

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT

Sans objet.

E. OBLIGATION SPECIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Sans objet.

F. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE EN EXCIPIENTS

Hydroxypropylcellulose.....	2,50 mg
Cellulose microcristalline	100,00 mg
Stéarate de magnésium	2,00 mg

Pour un comprimé nu.

Hypromellose 6 cps	6,00 mg
Siméticone (émulsion à 30 %).....	0,03 mg
Paraffine synthétique.....	environ 0,15 mg

Pour un comprimé pelliculé.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Carton

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé

Chlorhydrate de pivmécillinam

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chlorhydrate de pivmécillinam 200 mg
Pour un comprimé pelliculé.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Sans objet.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé.

Boîtes de 12, 20 ou 28.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Sans objet.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

KARO PHARMA AB
BOX 16184
103 24 STOCKHOLM
SUÈDE

Exploitant

ALLOGA FRANCE
ZAC DE CHAPOTIN SUD
69970 CHAPONNAY

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

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[Se conformer à la décision du 7 mai 2008 prise en application de l'article R. 5121-138 du code de la santé publique publiée au JO du 22 mai 2008]

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code CIP]

SN: {numéro} [numéro de série]


PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Pictogramme relatif aux effets tératogènes ou foetotoxiques

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) doit être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

Pictogramme relatif aux effets sur la capacité à conduire

Sans objet.



MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUEDES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Plaquette thermoformée (Aluminium/Aluminium).

Plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé

Chlorhydrate de pivmécillinam

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KARO PHARMA AB

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DU LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé
Chlorhydrate de pivmécillinam

Encadré

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.

Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé ?
3. Comment prendre SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique - code ATC : J01CA08

Ce médicament est un antibiotique de la famille des bêta-lactamines. La substance active est le pivmécillinam.

Il agit en tuant des bactéries responsables d'infections. Il est actif uniquement sur certaines souches de bactéries.

Ce médicament est indiqué chez la femme adulte dans le traitement de certaines infections urinaires (infections au niveau de la vessie).

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé ?

Ne prenez jamais SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au pivmécillinam, aux pénicillines ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6,
- si vous avez déjà présenté une réaction allergique grave (d'hypersensibilité) à un autre antibiotique de la famille des bêta-lactamines (comme une céphalosporine, un carbapénème ou un monobactame) ; ceci peut inclure une éruption cutanée ou un gonflement du visage ou du cou,
- si vous êtes atteint de maladies pouvant retarder le transit ou la vidange œsophagienne,
- si vous êtes atteint de maladies génétiques entraînant un déficit en carnitine.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé.

Toute manifestation allergique (éruption cutanée, démangeaisons...) en cours de traitement doit être signalée immédiatement à un médecin.

Avant de prendre ce traitement, prévenez votre médecin si à l'occasion d'un traitement antibiotique antérieur de la famille des bêta-lactamines, une réaction allergique est apparue : urticaire ou autres

éruptions cutanées, démangeaisons, brusque gonflement localisé sous la peau pouvant parfois toucher les zones du visage et du cou (angiœdème).

Informez immédiatement votre médecin si une diarrhée survient après l'utilisation de SELEXID (voir rubrique 4). Les modalités de prise de ce médicament sont à respecter en raison du risque possible de survenue d'ulcérations de l'œsophage (voir aussi rubrique 3).

Informez votre médecin si vous êtes atteint de porphyries (maladies génétiques, héréditaires atteignant la fabrication de l'hémoglobine).

La prise de pivmécillinam peu avant l'accouchement peut affecter le dépistage néonatal de troubles métaboliques héréditaires et donner un résultat faux positif. Un « faux positif » signifie que le test indique à tort que votre enfant présente le trouble métabolique. Il n'y a aucun risque pour le nouveau-né, mais vous devez informer votre médecin si vous avez pris Selexid peu avant votre accouchement.

Comme pour l'ensemble des antibiotiques appartenant à cette classe thérapeutique, l'administration de ce médicament, en particulier en cas de surdosage ou en cas de mauvaise adaptation de la dose chez les patients atteints d'un dysfonctionnement du rein, peut entraîner un risque d'encéphalopathie pouvant se traduire par une confusion, des troubles de la conscience, une crise convulsive ou encore des mouvements anormaux. Si de tels troubles apparaissent, consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien (voir rubriques 3 et 4).

Enfants et adolescents

Sans objet.

Autres médicaments et SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Prévenez votre médecin si vous prenez du méthotrexate (utilisé dans certains types de cancer, le psoriasis, la polyarthrite rhumatoïde) ou encore du valproate ou de l'acide valproïque (utilisé en cas d'épilepsie) car il est déconseillé de prendre le pivmécillinam avec ces médicaments.

SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé avec des aliments et des boissons

Sans objet.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Ce médicament ne sera utilisé pendant la grossesse que sur les conseils de votre médecin.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, consultez votre médecin car lui seul peut juger de la nécessité de le poursuivre.

Ce médicament peut être utilisé pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de 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 3 et 4).

SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé contient

Sans objet.

3. COMMENT PRENDRE SELEXID 200 mg, comprimé pellicule ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Se conformer strictement à l'ordonnance de votre médecin.

Posologie

Chez la femme adulte :

400 mg x 2/jour, soit 2 comprimés à 200 mg à prendre deux fois par jour.

Fréquence d'administration

Deux prises par jour.

Durée de traitement

5 – 7 jours.

Pour être efficace, cet antibiotique doit être utilisé régulièrement aux doses prescrites, et aussi longtemps que votre médecin vous l'aura conseillé.

La disparition de la fièvre, ou de tout autre symptôme, ne signifie pas que vous êtes complètement guéri.

L'éventuelle impression de fatigue n'est pas due au traitement antibiotique mais à l'infection elle-même. Le fait de réduire ou de suspendre votre traitement serait sans effet sur cette impression et retarderait votre guérison.

Mode d'administration

Voie orale.



Attention

Les comprimés doivent être avalés en position assise ou debout, au milieu d'un repas, avec un grand verre d'eau. Il est important de ne pas s'allonger ou de ne pas se coucher durant les 30 minutes suivant la prise des comprimés. Ces modalités de prise sont à respecter pour éviter le risque d'ulcérations de l'œsophage.

Si vous avez pris plus de SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé que vous n'auriez dû

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Comme pour l'ensemble des antibiotiques appartenant à cette classe thérapeutique, l'administration de ce médicament, en particulier en cas de surdosage, peut entraîner un risque d'encéphalopathie pouvant se traduire par une confusion, des troubles de la conscience, une crise convulsive ou encore des mouvements anormaux. Si de tels troubles apparaissent, consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien (voir rubriques 2 et 4).

Si vous oubliez de prendre SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé

Sans objet.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables fréquents (entre 1 et 10 personnes sur 100 peuvent présenter les effets suivants) :

- mycose vaginale (infection du vagin due à certains champignons),
- diarrhées,
- nausées.

Effets indésirables peu fréquents (entre 1 et 10 personnes sur 1 000 peuvent présenter les effets suivants) :

- colite pseudomembraneuse (inflammation des intestins accompagnée d'une diarrhée sanglante, de fièvre et de douleurs abdominales) (voir rubrique 2),
- thrombocytopénie (diminution de la quantité de certaines cellules du sang),
- réaction anaphylactique (réaction allergique sévère et soudaine : difficulté à respirer, chute de la tension artérielle, pouls rapide) (voir rubrique 2),
- diminution en carnitine (un acide aminé notamment utile dans le transport des graisses) (voir rubrique 2),
- maux de tête,
- étourdissement,

- vertige,
- vomissements,
- douleur abdominale,
- difficultés à digérer,
- ulcération de l'œsophage (voir rubriques 2 et 3),
- œsophagite (inflammation de l'œsophage),
- ulcération de la bouche,
- anomalie du bilan hépatique,
- éruption,
- urticaire,
- démangeaisons,
- fatigue.

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

- encéphalopathies (troubles neurologiques graves pouvant se traduire par une confusion, des troubles de la conscience, une crise convulsive ou encore des mouvements anormaux) en particulier en cas de surdosage ou de dysfonctionnement des reins (voir rubriques 2 et 3),
- affections hépatiques : inflammation du foie (hépatite cytolytique),
- affections rénale et urinaire : réactions d'hypersensibilité pouvant entraîner une altération de la fonction rénale (néphropathie interstitielle immuno-allergique),
- angioœdème (gonflement localisé sous la peau) (voir rubrique 2).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement 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

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER SELEXID 200 mg, comprimé pellicule ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé

La substance active est :

Chlorhydrate de pivmécillinam 200 mg
 Pour un comprimé pelliculé.

Les autres composants sont :

Hydroxypropylcellulose, cellulose microcristalline, stéarate de magnésium.

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

Qu'est-ce que SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme de comprimé pelliculé. Boîtes de 12, 20 ou 28.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

KARO PHARMA AB
BOX 16184
103 24 STOCKHOLM
SUÈDE

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

ALLOGA FRANCE
ZAC DE CHAPOTIN SUD
69970 CHAPONNAY

Fabricant

RECIPHARM STRÄNGNÄS AB
MARIEFREDSVÄGEN 35
645 41 STRÄNGNÄS
SUEDE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Autres

CONSEILS/EDUCATION SANITAIRE

QUE SAVOIR SUR LES ANTIBIOTIQUES ?

Les antibiotiques sont efficaces pour combattre les infections dues aux bactéries. Ils ne sont pas efficaces contre les infections dues aux virus.

Aussi, votre médecin a choisi de vous prescrire cet antibiotique parce qu'il convient précisément à votre cas et à votre maladie actuelle.

Les bactéries ont la capacité de survivre ou de se reproduire malgré l'action d'un antibiotique. Ce phénomène est appelé résistance : il rend certains traitements antibiotiques inactifs.

La résistance s'accroît par l'usage abusif ou inapproprié des antibiotiques.

Vous risquez de favoriser l'apparition de bactéries résistantes et donc de retarder votre guérison ou même de rendre inactif ce médicament, si vous ne respectez pas :

- la dose à prendre,
- les moments de prise,
- et la durée de traitement.

En conséquence, pour préserver l'efficacité de ce médicament :

1 - N'utilisez un antibiotique que lorsque votre médecin vous l'a prescrit.

2 - Respectez strictement votre ordonnance.

3 - Ne réutilisez pas un antibiotique sans prescription médicale même si vous pensez combattre une maladie apparemment semblable.

4 - Ne donnez jamais votre antibiotique à une autre personne, il n'est peut-être pas adapté à sa maladie.

5 - Une fois votre traitement terminé, rapportez à votre pharmacien toutes les boîtes entamées pour une destruction correcte et appropriée de ce médicament.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).