



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
11 octobre 2017

*Date d'examen par la Commission : 27 septembre 2017*

***pivmécillinam (chlorhydrate de)***

### **SELEXID 200 mg, comprimé pelliculé**

**B/ 12 (CIP : 34009 379 930 5 0)**

Laboratoire LEO PHARMA

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Code ATC               | <b>J01CA08 (antibiotique apparenté à la famille des bêtalactamines)</b>                                                                                                                                                                                                                         |
| Motif de l'examen      | <b>Réévaluation du SMR et de l'ASMR à la demande du laboratoire</b>                                                                                                                                                                                                                             |
| Listes concernées      | <b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)<br/>Collectivités (CSP L.5123-2)</b>                                                                                                                                                                                                                         |
| Indications concernées | <b>« 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 du RCP).<br/><br/>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. »</b> |

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SMR                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- reste <u>important</u> dans le traitement de la cystite aiguë simple de la femme adulte;</li> <li>- est <u>important</u> dans le traitement de la cystite à risque de complication de la femme adulte (incluant la cystite gravidique) et de la bactériurie asymptomatique gravidique.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| ASMR                                  | <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de son efficacité démontrée uniquement dans le traitement de la cystite aiguë simple de la femme adulte, avec un profil de tolérance satisfaisant,</li> <li>- de la possibilité d'utilisation pendant la grossesse, notamment en cas de cystite gravidique et de bactériurie asymptomatique gravidique,</li> <li>- de son activité sur la plupart des entérobactéries, y compris sur certaines souches productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE),</li> <li>- de l'absence de résistance croisée avec les autres bêta-lactamines,</li> <li>- de l'intérêt de limiter l'utilisation des fluoroquinolones et des sulfamides en raison du risque de développement de résistances,</li> <li>- de l'absence d'étude comparative versus les alternatives disponibles en France,</li> </ul> <p>la Commission considère que la spécialité SELEXID n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la cystite aiguë simple ou à risque de complication de la femme adulte (incluant les cystites gravidiques) et en cas de bactériurie asymptomatique gravidique.</p> |
| ISP                                   | <p>En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : SELEXID n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle des infections urinaires communautaires.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>SELEXID est actuellement recommandé en deuxième intention :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dans le traitement de la cystite aiguë simple de la femme adulte avec une posologie de 400 mg x 2/j pendant 5 jours ;</li> <li>- dans le traitement de la cystite aiguë à risque de complication de la femme adulte, incluant la cystite gravidique, avec une posologie de 400 mg x 2/j pendant 7 jours ;</li> <li>- dans le traitement de la colonisation urinaire gravidique avec une posologie de 400 mg x 2/j pendant 7 jours.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

|                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AMM                                                              | Date initiale : 10/04/1981 (procédure nationale)<br>Rectificatifs d'AMM : <ul style="list-style-type: none"><li>- 10/06/2016 : précision des indications et posologies (cf. annexe)</li><li>- 11/04/2017 : modifications des rubriques 4.4, 4.7, 4.8 et 4.9 du RCP suite aux informations relatives au risque d'encéphalopathie avec les bêta-lactamines (cf. RCP)</li></ul> |
| Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier | Liste I                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Classification ATC                                               | 2016<br>J Anti-infectieux généraux à usage systémique<br>J01 Antibactériens à usage systémique<br>J01C Bêta-lactamines : pénicillines<br>J01CA Pénicillines à large spectre<br>J01CA08 pivmécillinam                                                                                                                                                                         |

## 02 CONTEXTE

Le laboratoire LEO PHARMA sollicite la réévaluation de la spécialité SELEXID inscrite sur les listes collectivités et sécurité sociale dans le traitement des infections urinaires chez la femme adulte.

Pour rappel, ce médicament a été inscrit sur les listes collectivités et sécurité sociale en 1984 avant d'être radié de la prise en charge en 2002, à la demande du laboratoire pour des raisons commerciales.

En 2012, SELEXID a fait l'objet d'une nouvelle demande d'inscription sur les listes des spécialités remboursables pour laquelle la commission de la Transparence a rendu, le 3 avril 2013, un avis favorable, uniquement dans les cas de cystite aiguë simple de la femme (SMR important).

À cette occasion, la Commission a émis la recommandation suivante : « *Compte tenu de l'indication de l'AMM large de cet antibiotique (« infections urinaires à germes sensibles au pivmécillinam » sans distinction du caractère bas ou haut, simple ou compliqué), la Commission recommande une révision de l'AMM du pivmécillinam afin de mieux cibler la population susceptible de bénéficier de cet antibiotique et de clarifier la durée et posologie qui sont hétérogènes en fonction des études. La Commission envisagera la révision de son avis selon les conclusions émises.* » (cf. **Rubrique 08 : Rappel de la précédente évaluation**).

Une révision de l'AMM a été engagée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) le 02 juillet 2013 et a abouti le 10 juin 2016 à une redéfinition de la posologie et de la durée de traitement selon le caractère de l'infection urinaire chez la femme adulte (cf. rubrique posologie).

Cette mise à jour est cohérente avec l'avis précédent de la Commission et les recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF), mises à jour en décembre 2015, reprises par la HAS en novembre 2016, concernant la prise en charge thérapeutique des IU communautaires, qui positionnent SELEXID en deuxième intention au sein de la stratégie thérapeutique<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> SPILF. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Actualisation au 11 décembre 2015.

<sup>2</sup> HAS. Fiche mémo : cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme. Novembre 2016

## 03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

---

« 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 du RCP).

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

## 04 POSOLOGIE

---

« 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<br>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.

### **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 4.4 et 4.8 du RCP). »

Les infections urinaires (IU) font partie des infections communautaires les plus fréquentes et représentent la deuxième cause de prescriptions d'antibiotiques après les infections des voies respiratoires. L'incidence estimée varie de 4 à 6 millions de cas par an en France, la grande majorité étant des cystites. Les cystites touchent quasi exclusivement la femme. Ce sont des infections en général bénignes avec une morbidité fréquente mais modérée. En revanche, la fréquence et la proportion importante de récurrences ont un impact négatif sur la qualité de vie du patient. Les formes graves sont exceptionnelles et les complications possibles, mais rares, sont l'extension de l'infection au parenchyme rénal avec la survenue d'une pyélonéphrite. Une attention particulière doit être portée à la femme enceinte.

Selon les recommandations récentes de la SPILF<sup>3</sup>, il convient de distinguer les IU « simples » de celles « à risque de complication ». Les IU simples surviennent chez des patients sans facteur de risque de complication alors que les IU à risque de complication surviennent chez des patients ayant au moins un facteur de risque pouvant rendre l'infection plus grave et le traitement plus complexe et plus long.

Ces facteurs de risque de complication sont :

- toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, quelle qu'elle soit (résidu vésical, reflux, lithiase, tumeur, acte récent...),
- sexe masculin, du fait de la fréquence des anomalies anatomiques ou fonctionnelles sous-jacentes,
- grossesse,
- patients de plus de 65 ans avec plus de trois critères de fragilité (perte de poids involontaire au cours de la dernière année, vitesse de marche lente, faible endurance, faiblesse/fatigue, activité physique réduite) et patients de plus de 75 ans,
- immunodépression grave,
- insuffisance rénale chronique sévère (clairance < 30 ml/min).

Les cystites sont dites récidivantes en cas de survenue d'au moins 4 épisodes pendant 12 mois consécutifs. On parle de colonisation urinaire (bactériurie asymptomatique) en cas de présence d'un micro-organisme dans les urines sans manifestations cliniques associées.

L'objectif du traitement de la cystite simple est l'amélioration des symptômes, et non la prévention d'une pyélonéphrite aiguë (PNA), l'évolution d'une cystite simple vers une PNA étant un événement très rare. Malgré une évolution spontanément favorable dans 25-45% des cas, un traitement par antibiotique est indiqué car il est supérieur au placebo pour obtenir la guérison clinique. Le traitement antibiotique est probabiliste. Les antibiotiques utilisables doivent avoir un taux de résistance de moins de 20 % dans la population cible. Les antibiotiques utilisables dans le cadre du traitement probabiliste sont la fosfomycine-trométanol recommandée en 1<sup>ère</sup> intention et le pivmécillinam en 2<sup>ème</sup> intention.

En ce qui concerne la prise en charge des cystites à risque de complication, en l'absence de tout signe de gravité, il peut être envisagé de retarder la mise en route de l'antibiothérapie pour pouvoir disposer préalablement d'un antibiogramme. Les antibiotiques recommandés, selon les résultats de l'antibiogramme, sont l'amoxicilline en 1<sup>ère</sup> intention, le pivmécillinam en 2<sup>ème</sup> intention et la nitrofurantoïne en 3<sup>ème</sup> intention. Si le traitement ne peut être différé, le traitement probabiliste fait appel à la nitrofurantoïne en 1<sup>ère</sup> intention, le cefixime en 2<sup>ème</sup> intention et les fluoroquinolones (ciprofloxacine et ofloxacine) en 3<sup>ème</sup> intention.

Lorsqu'un antibiogramme est réalisé et met en évidence des souches d'*E. coli* productrices de bêta-lactamase (BLSE), l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole (TMP-SMX) ou l'association amoxicilline-acide clavulanique peuvent aussi être envisagées.

<sup>3</sup> Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. SPILF, Actualisation au 11 décembre 2015 des recommandations initialement mises en ligne en mai 2014.

### Couverture du besoin médical

Dans la prise en charge des infections urinaires, le besoin médical est actuellement couvert par les nombreux antibiotiques. Cependant, le Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016 souligne l'importance de réduire la pression sélective des classes d'antibiotiques les plus génératrices de résistances à savoir les quinolones, les céphalosporines de 3<sup>ème</sup> génération (C3G) et les carbapénèmes.

L'utilisation d'alternatives thérapeutiques à ces antibiotiques est l'un des moyens qui peut être mis en place pour diminuer cette utilisation et c'est dans ce contexte et par souci de préservation de l'arsenal thérapeutique que la réintroduction du pivmécillinam en France était pertinente et répond à ce besoin médical.

## 06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

### 06.1 Médicaments

| NOM<br>(DCI)<br><i>Laboratoire</i>                                                           | CPT*<br>identique<br>oui / non | Indications                                                                                                                                                                                                      | Date de<br>l'avis | SMR       | ASMR | Prise en<br>charge<br>Oui/non |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-----------|------|-------------------------------|
| <b>Autres antibactériens</b>                                                                 |                                |                                                                                                                                                                                                                  |                   |           |      |                               |
| MONURIL 3g (fosfomycine trométamol)<br><i>Zambon France</i><br>Et ses génériques             | Non                            | Traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme.                                                                                                                                              | 23/09/2015        | Important | -    | Oui                           |
| URIDOZ 3 g (fosfomycine trométamol)<br><i>Therabel Lucien Pharma</i><br>Et ses génériques    | Non                            | Traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans.                                                                                                                           | 07/10/2015        | Important | -    | Oui                           |
| <b>Fluoroquinolones</b>                                                                      |                                |                                                                                                                                                                                                                  |                   |           |      |                               |
| CIFLOX (ciprofloxacine)<br><i>Bayer Healthcare</i><br>Et ses génériques                      | Non                            | Infections urinaires.                                                                                                                                                                                            | 06/01/2016        | Important | -    | Oui                           |
| UNIFLOX 500 mg (ciprofloxacine)<br><i>Bayer Healthcare</i>                                   | Non                            | Traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme non ménopausée                                                                                                                                | 06/01/2016        | Important | -    | Oui                           |
| OFLOCET 200 mg (ofloxacine)<br><i>Sanofi-Aventis</i><br>Et ses génériques                    | Non                            | Infections urinaires hautes et basses, compliquées ou non.                                                                                                                                                       | 15/04/2015        | Important | -    | Oui                           |
| MONOFLOCET 200 mg (ofloxacine)<br><i>Sanofi-Aventis</i>                                      | Non                            | Traitement monodose des cystites aiguës simples non compliquées de la femme adulte non ménopausée.                                                                                                               | 15/04/2015        | Important | -    | Oui                           |
| <b>Dérivés du nitrofurane</b>                                                                |                                |                                                                                                                                                                                                                  |                   |           |      |                               |
| FURADANTINE 50 mg (nitrofurantoïne)<br><i>Merck Serono</i>                                   | Non                            | Traitement curatif de la cystite documentée due à des germes sensibles chez la femme adulte, lorsqu'aucun autre antibiotique présentant un meilleur rapport bénéfice/risque ne peut être utilisé par voie orale. | 08/01/2014        | Important | -    | Oui                           |
| <b>Pénicillines à large spectre</b>                                                          |                                |                                                                                                                                                                                                                  |                   |           |      |                               |
| amoxicilline                                                                                 | Oui                            | Infections urinaires.                                                                                                                                                                                            | -                 | Important | -    | Oui                           |
| <b>Associations de pénicillines, inhibiteurs de bêta-lactamases inclus</b>                   |                                |                                                                                                                                                                                                                  |                   |           |      |                               |
| AUGMENTIN (amoxicilline / acide clavulanique)<br><i>GlaxoSmithKline</i><br>Et ses génériques | Non                            | Cystite.                                                                                                                                                                                                         | 16/03/2016        | Important | -    | Oui                           |

| Céphalosporines de 3 <sup>ème</sup> génération                     |     |                                                                                                                                                      |            |           |           |     |
|--------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------|-----------|-----|
| OROKEN 200 mg<br>(céfixime)<br>Sanofi-Aventis<br>Et ses génériques | Non | Infections urinaires basses compliquées ou non.                                                                                                      | 01/04/2015 | Important | -         | Oui |
| Associations de sulfamides et de triméthoprim                      |     |                                                                                                                                                      |            |           |           |     |
| BACTRIM (TMP + SMX)**<br>Roche<br>Et ses génériques                | Non | Infections urinaires hautes et basses de la femme ; notamment traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme de moins de 65 ans. | 22/10/2014 | Important | -         | Oui |
| Triméthoprim et dérivés                                            |     |                                                                                                                                                      |            |           |           |     |
| DELPRIM (Triméthoprim)<br>DB Pharma                                | Non | Chez la femme adulte et l'adolescente dans le traitement d'infections urinaires.                                                                     | 22/06/2016 | Important | ASMR V*** | Oui |

\*classe pharmaco-thérapeutique

\*\* TMP : triméthoprim ; SMX : sulfaméthoxazole

\*\*\*Libellé ASMR DELPRIM : « considérant,

- l'efficacité du triméthoprim, similaire à celle des antibiotiques pouvant être utilisées dans le traitement des cystites aiguës non compliquées, mais
  - l'absence de donnée sur cette efficacité à la dose de 300 mg pendant 3 jours, vis-à-vis des comparateurs cliniquement pertinents,
- DELPRIM 300 mg n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans le traitement des cystites aiguës non compliquées de la femme adulte et de l'adolescente. »

## 06.2 Comparateurs non médicamenteux

Sans objet

### ► Conclusion

Les comparateurs cités dans le tableau sont tous des comparateurs cliniquement pertinents de SELEXID.

## 07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

SELEXID 200 mg est remboursé au Royaume-Uni, en Autriche, en Finlande, au Portugal, Suède, Norvège, Danemark et Grèce. En Allemagne, SELEXID est disponible et remboursé sous un dosage à 400 mg (SELEXID 400 mg). SELEXID n'est pas commercialisée en Espagne et en Italie.

## 08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

| Date de l'avis<br>(motif de la demande) | 3 avril 2013                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Indication                              | « Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du SELEXID. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.<br>Elles sont limitées aux infections urinaires dues aux germes définis ci-dessus comme sensibles.<br>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens. » |
| SMR<br>(libellé)                        | « Important uniquement en cas cystite aiguë simple de la femme.<br>Insuffisant pour une prise en charge par la collectivité au regard des alternatives thérapeutiques disponibles dans les autres infections urinaires : cystite aiguë compliquée, pyélonéphrite et prostatite aiguë. »                                                                                                                                                                                                                            |

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ASMR<br>(libellé)                     | « Compte tenu de l'absence d'étude comparative versus les alternatives actuellement utilisées en France dans le traitement de la cystite aiguë simple de la femme, la Commission considère que la spécialité SELEXID n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V, inexistante) dans la prise en charge de la cystite aiguë simple de la femme. »                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| ISP                                   | <p>« Compte tenu de leur fréquence, les infections urinaires, même si elles sont le plus souvent sans gravité, représentent un fardeau de santé publique modéré. La prise en charge de ces infections ne représente pas un besoin de santé publique. Cependant, l'amélioration du bon usage des antibiotiques est l'un des axes du Plan antibiotiques 2007 – 2010 et disposer d'alternatives thérapeutiques dans la prise en charge des infections en ville comme à l'hôpital participe à cet objectif de santé publique.</p> <p>Dans le cadre des infections urinaires compliquées, ainsi que des infections à germes résistants, notamment à entérobactérie BLSE, en l'absence de données dans cette indication, l'impact de SELEXID sur la morbi-mortalité n'est pas démontré et l'intérêt de santé publique ne peut être quantifié.</p> <p>Dans la cystite aiguë simple de la femme, l'impact de SELEXID sur la morbidité est modéré. En l'absence de données, l'impact sur la qualité de vie n'est pas démontré.</p> <p>De plus, la durée de traitement par rapport aux traitements courts disponibles dans cette indication pourrait avoir un impact négatif sur l'observance avec un risque de développement de résistance. Il n'y a pas d'impact attendu de SELEXID sur l'organisation des soins.</p> <p>Par ailleurs, la transposabilité à la pratique française des données présentées est discutable, du fait notamment de l'ancienneté et de la localisation des études (pays nordiques), de l'absence de comparaison avec les antibiotiques actuellement recommandés en France, de l'incertitude quant à la posologie et à la durée de traitement optimale et du niveau actuel de résistance d'<i>E. coli</i> au pivmécillinam en France.</p> <p>Aussi, SELEXID ne répond que partiellement au besoin thérapeutique mais représente une alternative dans cette indication.</p> <p>En conclusion, dans les infections urinaires basses aiguës non compliquées de la femme jeune, SELEXID ne présente pas d'intérêt de santé publique. »</p> |
| Place dans la stratégie thérapeutique | <p>« Le pivmécillinam est une option possible en cas de cystite aiguë simple de la femme, compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de son efficacité démontrée dans cette situation clinique, avec un profil de tolérance satisfaisant,</li> <li>- de son activité sur la plupart des entérobactéries, y compris sur certaines souches productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE),</li> <li>- de l'absence de résistance croisée avec les autres bêta-lactamines,</li> <li>- de la possibilité d'utilisation pendant la grossesse,</li> <li>- de l'intérêt de limiter l'utilisation des fluoroquinolones et des sulfamides en raison du risque de développement de résistances.</li> </ul> <p>Cependant, une moindre efficacité, surtout microbiologique, est décrite lorsqu'il est utilisé en traitement court de 3 jours. Par ailleurs, des incertitudes demeurent sur la posologie et la durée (de 6 à 8 jours dans la majorité des cas mais éventuellement de 3 à 4 jours dans les affections courantes non compliquées), optimales de traitement avec cet antibiotique, ainsi que sur le niveau actuel de résistance d'<i>E. coli</i> au pivmécillinam en France.</p> <p>Le pivmécillinam n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de cystite aiguë compliquée, pyélonéphrite et prostatite aiguë, en l'absence de preuve d'efficacité dans ces types d'infections. »</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Recommandations                       | « Compte tenu de l'indication de l'AMM large de cet antibiotique (« <i>infections urinaires à germes sensibles au pivmécillinam</i> » sans distinction du caractère bas ou haut, simple ou compliqué), la Commission recommande une révision de l'AMM du pivmécillinam afin de mieux cibler la population susceptible de bénéficier de cet antibiotique et de clarifier la durée et posologie qui sont très hétérogènes en fonction des études. La Commission envisagera la révision de son avis selon les conclusions émises. »                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

## 09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

### 09.1 Efficacité

Dans le cadre de cette demande de réévaluation aucune nouvelle étude clinique d'efficacité n'a été présentée par le laboratoire.

#### 9.1.1 Rappel des données précédemment évaluées (avis du 3 avril 2013)

Le laboratoire avait présenté deux publications d'études cliniques :

- une étude<sup>4</sup> comparant l'efficacité du pivmécillinam (400 mg x3/j, pendant 3 jours) à celle du sulfaméthizol (1g x2/j, pendant 3 jours), dans le traitement de la cystite aiguë simple chez des femmes âgées de 18 à 65 ans. A noter que le comparateur choisi dans cette étude n'est pas recommandé en France dans le traitement des infections urinaires et la dose évaluée (1g x2/j, pendant 3 jours) ne correspond pas à la posologie recommandée dans son AMM française. Cette étude a été réalisée au Danemark entre janvier 2003 et décembre 2004 (période d'inclusion).
- une étude<sup>5</sup> contrôlée versus placebo, évaluant différentes posologies et durées d'utilisation du pivmécillinam (200 mg x3/j pendant 7 jours, 200 mg x 2/j pendant 7 jours et 400 mg x 2/j pendant 3 jours) dans le traitement de la cystite aiguë simple. Cette étude a été réalisée en Suède entre avril 1995 et décembre 1997 (période d'inclusion).
- synthèse des données de tolérance

Aucune étude comparative versus les antibiotiques actuellement recommandés en France dans la prise en charge des infections urinaires n'avait été présentée par le laboratoire.

#### ➤ **Cystite aiguë simple**

« Etude Bjerrum L. et al (2009) : Pivmécillinam *versus* sulfaméthizol, en traitement de 3 jours

Dans cette étude clinique contrôlée, randomisée, double aveugle, l'efficacité du pivmécillinam (400 mg x3/j, pendant 3 jours) a été comparée à celle du sulfaméthizol (1g x2/j, pendant 3 jours), dans le traitement de la cystite aiguë simple chez des femmes âgées de 18 à 65 ans (N= 175 patientes randomisées), sans épisode d'infection urinaire sur les 3 mois précédant l'inclusion, sans traitement antibactérien au cours des 2 semaines précédentes.

Le critère principal d'efficacité a été la guérison clinique, définie par la « diminution des symptômes urinaires tels que dysurie ou pollakiurie et disparition de ces symptômes aux visites de suivi entre le 7<sup>ème</sup> et 10<sup>ème</sup> jour (J7 à J10) après le début du traitement».

Parmi les 175 patientes randomisées, 167 ont été incluses dans l'analyse de guérison (86 dans le groupe pivmécillinam et 81 dans le groupe sulfaméthizol) et 123 dans l'analyse bactériologique. *E. coli* a été l'agent pathogène le plus fréquemment isolé (> 80% des cultures positives).

Lors de la visite de suivi (J7 à J10), il n'a pas été observé de différence entre les deux traitements en termes de guérison clinique (95,2% dans le groupe pivmécillinam versus 92,6% dans le groupe sulfaméthizol ; différence 2,8% [IC95% : -4,5;10,0]) et bactériologique (68,8% versus 77,9% ; différence -9,2% [-24,7% ; 6,3%]).

Cependant, les résultats de cette étude doivent être interprétés avec prudence en raison de la faiblesse des effectifs inclus (il était prévu d'inclure 320 patients dans l'étude, 160 dans chaque groupe).

<sup>4</sup> Bjerrum L. et al. Pivmécillinam versus sulfamethizole for short-term treatment of uncomplicated acute cystitis in general practice: a randomized controlled trial. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 2009 ; 27 : 6-11.

<sup>5</sup> Ferry S.A. et al. Clinical and bacterial outcome of different doses and duration of pivmécillinam compared with placebo therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women: the LUTIW project. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*. 2007 ; 25: 49-57.

### Etude Ferry SA. et al. (2007) : Traitement par pivmécillinam pendant 3 jours ou 7 jours versus placebo

Cette étude contrôlée, randomisée, double aveugle, a comparé l'efficacité d'un traitement avec le **pivmécillinam pendant 3 jours** (à la posologie 400 mg x 2/j) ou **pendant 7 jours** (à la posologie de 200 mg x 3/j ou 200mg x 2/j) versus placebo, chez des femmes âgées de 18 ans et plus, ayant un diagnostic de cystite aiguë simple (N=1 143 patientes randomisées), sans traitement antibactérien au cours du mois précédent.

Le critère principal d'efficacité a été la guérison clinique, définie par la « disparition des symptômes urinaires pendant et après traitement » et bactériologique, définie par l'« éradication des bactériuries lors des 2 visites de suivi (entre 8 -10 jours et 35 - 49 jours après le début du traitement) ».

Parmi les 1143 patientes randomisées, 884 (77%) ayant une bactériurie significative ont été suivies et incluses dans l'analyse de guérison (217 dans le groupe pivmécillinam 200mg x 3x7j, 220 dans le groupe 200 mg x2x7j, 220 dans le 400mg x 2 x 3j versus 227 dans le groupe placebo). *E. coli* a été l'agent pathogène le plus fréquemment isolé (62,1% des cultures positives).

Lors des 2 visites de suivi (entre 8-10 jours et 35-49 jours), les 3 protocoles de pivmécillinam ont été supérieurs au placebo, avec des pourcentages de guérison clinique et bactériologique (analyse combinée) variant de 56 à 58 % dans les groupes pivmécillinam versus 21 % dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ). Les protocoles de 7 jours de pivmécillinam ont été supérieurs à celui de 3 jours en ce qui concerne la guérison bactériologique entre le 8<sup>ème</sup> et le 10<sup>ème</sup> jour (93-94% dans les protocoles de 7 jours versus 84% dans celui de 3 jours). Les auteurs recommandent d'utiliser le pivmécillinam (200 mg x 2j) en traitement de 7 jours.

### Autres études cliniques (données prises en compte dans les recommandations de l'Afssaps 2008)

Les résultats de l'étude Ferry SA et al., décrite ci-dessus, confirment ceux de deux études plus anciennes. En effet :

- dans une étude clinique contrôlée<sup>6</sup>, randomisée double-aveugle, réalisée chez 955 patientes ayant un diagnostic de cystite aiguë depuis moins de 7 jours, le pivmécillinam (400 mg x 2/j) en traitement de 3 jours a été inférieur à la norfloxacine (400 mgx2/j), avec un pourcentage d'éradication bactériologique de 75% chez les patientes traitées par pivmécillinam versus 91% des patientes traitées par norfloxacine ( $p < 0,001$ ) ; en revanche aucune différence significative n'a été constatée entre les deux molécules avec une durée de traitement de 7 jours pour le pivmécillinam ;
- dans une autre étude<sup>7</sup>, le pivmécillinam (400mg x2/j) pendant 3 jours a été comparé à la molécule prise pendant 7 jours à la posologie de 200 mg 2 fois par jour. L'éradication bactériologique a été de 79% chez les patientes traitées pendant 3 jours versus 90% en traitement de 7 jours ( $p = 0,002$ ). Les auteurs recommandent par conséquent d'utiliser le pivmécillinam (200 mg x 2/j) en traitement de 7 jours.

#### ➤ **Cystite aiguë compliquée, pyélonéphrite et prostatite**

Aucune étude clinique n'a été présentée dans ces situations cliniques. »

### **9.1.2 Nouvelles données soumises**

Dans le cadre de cette réévaluation, aucune nouvelle étude clinique susceptible de modifier les conclusions de l'avis précédent sur l'efficacité n'a été présentée par le laboratoire.

<sup>6</sup> Nicole LE. Pivmécillinam in the treatment of urinary tract infection. J Antimicrob Chemother. 2000;46 Suppl 1:35-9; discussion 63-5

<sup>7</sup> Nicolle LE, Madsen KS, Debeek GO et al. Three days of pivmécillinam or norfloxacin for treatment of acute uncomplicated urinary infection in women. Scand J Infect Dis. 2002;34:487-492

## 09.2 Tolérance

### 9.2.1 Rappel des données précédemment évaluées

« Etudes cliniques (Bierrum L. et al. 2009 ; Ferry SA. et al. 2007)

Dans les deux essais, les effets indésirables (EI) ont été peu fréquents (14,1% dans le groupe pivmécillinam versus 12,8% dans le groupe sulfaméthizol dans un essai ; et 12 à 17% dans les groupes pivmécillinam versus 12% dans le groupe placebo dans l'autre essai) ; les effets indésirables les plus fréquents ayant été les troubles digestifs (nausée et diarrhée).

#### Données de pharmacovigilance

Le pivmécillinam est commercialisé au niveau international sous formes de comprimés et de flacons de poudre pour préparation injectable (IV/ IM).

Le laboratoire a présenté une synthèse de pharmacovigilance avec les données des PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> juin 2003 au 31 août 2010. Le nombre de traitements vendus sur cette période est estimé à 11 093 000 pour les deux formes confondues.

Les effets indésirables rapportés (159 au total) au cours de cette période ne soulèvent pas d'alerte particulière en matière de pharmacovigilance. Les principaux effets indésirables rapportés ont été, selon la classification MedDRA :

- « Affections gastro-intestinales » (33/159), dont diarrhée (4 cas), vomissements (8) et nausées (7),
- « Affections de la peau et du tissu sous cutané » (32/159), dont urticaire (6), prurit généralisé (4) et rash (4),
- « Troubles généraux et anomalies du site d'administration » (15/159),
- « Investigations » (14/ 159),
- « Affections du système nerveux » (12/159).

L'expérience cumulative internationale a identifié un groupe d'événements de type neuropathie périphérique, avec des symptômes tels que paresthésies et troubles moteurs. Ce type d'effet fait l'objet d'un suivi, afin de vérifier s'il traduit ou non un possible nouveau signal pour le pivmécillinam. »

#### Tolérance selon le RCP

- **« Rarement :**

- Manifestations digestives : nausées, vomissements, diarrhées, candidose.
- Eruptions cutanées maculo-papuleuses d'origine allergique ou non.

- **Très rarement et à forte posologie ou à long terme :**

- élévation modérée et transitoire des transaminases et des phosphatases alcalines.
- Irritation vaginale ».

### 9.2.2 Nouvelles données de tolérance

► Le laboratoire a présenté de nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1<sup>er</sup> septembre 2010 au 31 octobre 2015. Les effets indésirables rapportés au cours de cette période ne soulèvent pas d'alerte particulière en matière de pharmacovigilance.

► Suite à la réévaluation de l'AMM de SELEXID par l'ANSM, trois ajouts concernant la sécurité d'emploi de la spécialité ont conduit à la modification des rubriques 4.3, 4.4 et 4.8 du RCP (cf. Annexe) :

- Anomalies génétiques du métabolisme entraînant un déficit sévère en carnitine conduisant à une contre-indication du pivmécillinam (rubrique 4.3 du RCP) ;
- Recherche d'antécédents à une réaction d'hypersensibilité immédiate sévère à une autre bêta-lactamine (par exemple, un carbapénème ou un monobactame) (rubrique 4.3 du RCP) ;
- Ulcérations œsophagiennes (rubriques 4.4 et 4.8 du RCP).

D'autres modifications ultérieures sont intervenues dans les rubriques 4.4, 4.8 et 4.9 du RCP concernant l'ajout de l'encéphalopathie (cf. Annexe).

Ces données ne sont pas de nature à modifier les conclusions de l'avis précédent sur le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

## 09.3 Données d'utilisation/de prescription

### 9.3.1 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile Printemps 2017), SELEXID n'est pas suffisamment prescrit en ville pour figurer dans ce panel.

### 9.3.2 Données de vente

Selon les données de vente du GERS (CMA 2016), 217 511 boîtes de SELEXID 12 comprimés à 200 mg ont été vendues en ville et 95 916 unités (correspondant à 7 993 boîtes) ont été vendues à l'hôpital pour l'année 2016.

## 09.4 Résumé & discussion

### Rappel des conclusions de l'avis précédent sur l'efficacité et la tolérance

« Le pivmécillinam est un antibiotique de la classe des bêtalactamines et apparentés, actif contre la plupart des entérobactéries mais pas contre les bactéries à Gram +.

Des études cliniques récentes réalisées dans les pays nordiques (Suède, Danemark), ont montré son efficacité dans la cystite aiguë simple, avec plus de 90% d'éradication bactériologique précoce après 7 jours de traitement à la posologie de 200 mg x2/jour. En revanche, lors de traitement plus court (3 jours) à une posologie plus élevée (400 mgx2/j, voire 400x3/j), l'efficacité a été moins bonne, avec des pourcentages d'éradication bactériologique précoce variant de 69% à 84% selon les études. Ces résultats confirment ceux des études antérieures ayant montré qu'un traitement par pivmécillinam pendant 3 jours était moins efficace que pendant 7 jours ou qu'un traitement de 3 jours avec la norfloxacine (fluoroquinolone). Les auteurs recommandent par conséquent d'utiliser le pivmécillinam (200 mg x 2/j) en traitement de 7 jours.

Cependant, ces études réalisées dans les pays nordiques, leurs résultats ne peuvent être totalement transposables à la pratique clinique française en raison du niveau actuel de la résistance au pivmécillinam en France d'*E. coli*, principal germe rencontré dans les infections urinaires communautaires.

Les données de tolérance issues des études cliniques et les données de pharmacovigilance disponibles confirment la bonne tolérance du pivmécillinam.

Aucune étude :

- n'a comparé le pivmécillinam aux antibiotiques actuellement recommandés en France dans la prise en charge des infections urinaires.
- n'a évalué le pivmécillinam en cas de cystite aiguë à risque de complication, pyélonéphrite ou prostatite ; d'infections urinaires dues à des entérobactéries productrices de bêtalactamase à spectre élargie alors que des données *In vitro* montrent une bonne activité du pivmécillinam sur certains de ces germes. »

### Nouvelles données cliniques

**Dans le cadre de cette réévaluation, aucune nouvelle étude clinique susceptible de modifier les conclusions de l'avis précédent sur l'efficacité n'a été présentée par le laboratoire. Les**

nouvelles posologies et indications sont basées sur les recommandations thérapeutiques dans le domaine des infections urinaires.

Des mises en gardes ont été intégrées dans le RCP pour souligner les limites des données cliniques, en particulier « dans le traitement des cystites à risque de complication et des bactériuries asymptomatiques gravidiques ».

Les données de pharmacovigilance ne sont pas de nature à modifier les conclusions de l'avis précédent sur le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

## 09.5 Programme d'études

Sans objet

## 010 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

---

Depuis la dernière évaluation par la commission de la Transparence en 2013, de nouvelles recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) de 2014, mises à jour en 2015 ont paru concernant le diagnostic et l'antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Ces recommandations reprises par la HAS en fiche mémo en 2016 ont précisées la place dans la stratégie thérapeutique de SELEXID dans la cystite aiguë simple, dans la cystite aiguë à risque de complication et dans les infections urinaires chez la femme enceinte (colonisation urinaire gravidique et cystite aiguë gravidique)<sup>1,2</sup>.

### Place de SELEXID dans la stratégie thérapeutique

SELEXID (pivmécillinam) est recommandé en deuxième intention (cf. annexe 1).

SELEXID est actuellement recommandé en deuxième intention :

- dans le traitement de la cystite aiguë simple de la femme adulte avec une posologie de 400 mg x 2/j pendant 5 jours ;
- dans le traitement de la cystite aiguë à risque de complication de la femme adulte, incluant la cystite gravidique, avec une posologie de 400 mg x 2/j pendant 7 jours ;
- dans le traitement de la colonisation urinaire gravidique avec une posologie de 400 mg x 2/j pendant 7 jours.

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

### 011.1 Service Médical Rendu

► Les infections urinaires de la femme sont des maladies très fréquentes, représentant le second site d'infection bactérienne après l'arbre respiratoire. Ces infections sont le plus souvent bénignes, mais elles peuvent en cas de localisation parenchymateuse (pyélonéphrites) s'accompagner d'un sepsis sévère et engager le pronostic vital.

► Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de SELEXID est important dans le traitement de la cystite aiguë simple ou à risque de complication de la femme adulte (incluant la cystite gravidique) et de la bactériurie asymptomatique gravidique.

► Il s'agit d'un traitement de deuxième intention.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques.

► Intérêt de santé publique

En l'état actuel des données, l'appréciation précédente de l'ISP n'est pas modifiée : SELEXID n'est pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique dans la prise en charge actuelle des infections urinaires communautaires.

En conséquence, la Commission considère que le service médical rendu par SELEXID :

- reste **important** dans le traitement de la cystite aiguë simple de la femme adulte ;
- est **important** dans le traitement de la cystite à risque de complication de la femme adulte (incluant la cystite gravidique) et de la bactériurie asymptomatique gravidique.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication de l'AMM dans le traitement de la cystite aiguë simple ou à risque de complication de la femme adulte (incluant la cystite gravidique) et de la bactériurie asymptomatique gravidique.

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

### 011.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- de son efficacité démontrée uniquement dans le traitement de la cystite aiguë simple de la femme adulte, avec un profil de tolérance satisfaisant,
- de la possibilité d'utilisation pendant la grossesse, notamment en cas de cystite gravidique et de bactériurie asymptomatique gravidique,
- de son activité sur la plupart des entérobactéries, y compris sur certaines souches productrices de bêta-lactamases à spectre étendu (BLSE),
- de l'absence de résistance croisée avec les autres bêta-lactamines,
- de l'intérêt de limiter l'utilisation des fluoroquinolones et des sulfamides en raison du risque de développement de résistances,
- de l'absence d'étude comparative versus les alternatives disponibles en France,

la Commission considère que la spécialité SELEXID n'apporte pas d'amélioration du service médicale rendu (ASMR V) dans la prise en charge de la cystite aiguë simple ou à risque de complication (incluant la cystite gravidique) et de la bactériurie asymptomatique gravidique.

### 011.3 Population cible

L'appréciation de la population cible n'est pas modifiée par rapport à celle mentionnée dans l'avis précédent comme suit : « les infections urinaires regroupent un ensemble hétérogène d'infections de l'arbre urinaire ou de ses annexes dont l'épidémiologie n'est pas bien connue.

L'incidence estimée varie de 4 à 6 millions de cas par an en France, la grande majorité étant des cystites. L'incidence est plus élevée chez la femme que chez l'homme.

En l'absence de donnée épidémiologique précise, le nombre de sujets susceptibles de recevoir SELEXID 200 mg est difficile à évaluer, mais il est vraisemblablement plus restreint, compte tenu du pourcentage assez faible de sujets éligibles pour ce traitement. »

## 012 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

---

### ► Conditionnement

SELEXID 200 mg est conditionné en boîtes de 12 comprimés.

Ce conditionnement couvre 3 jours de traitement, nécessitant ainsi 2 boîtes dans le cas d'un traitement de 5 jours et 3 boîtes dans le cas d'un traitement de 7 jours.

Selon le laboratoire, une demande d'AMM est actuellement en cours pour mettre à disposition de nouveaux conditionnements en boîtes de 20 et 28 comprimés adaptés aux conditions de prescription, permettant de couvrir avec une seule boîte la durée de traitement nécessaire.



## Fiche Mémo

# Cystite aiguë simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme

Novembre 2016

Le but de cette fiche mémo est de favoriser la prescription appropriée d'antibiotiques, afin de diminuer les résistances bactériennes pouvant conduire à des impasses thérapeutiques. Le choix de l'antibiotique, sa dose et sa posologie sont les éléments à prendre en compte pour une prescription adaptée.

→ **Les facteurs de risque de complication** sont la grossesse, toute anomalie organique ou fonctionnelle de l'arbre urinaire, l'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'immunodépression grave, un âge supérieur à 75 ans, ou supérieur à 65 ans avec au moins 3 **critères de Fried** (cf. page 3). Le diabète, type 1 ou 2, n'est pas un facteur de risque de complication.

### Cystite aiguë simple (aucun facteur de risque de complication)

- Diagnostic clinique : signes seuls ou associés : brûlures et douleurs à la miction, pollakiurie, mictions impérieuses. Présence d'hématurie dans 30 % des cas.
- Recherche de leucocytes et nitrites positive par réalisation d'une bandelette urinaire.
  - ▶ Ne pas prescrire un examen cyto bactériologique des urines (ECBU).
- **Les traitements recommandés sont :**

|                                 |                                                  |
|---------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>1<sup>re</sup> intention</b> | fosfomycine-trométamol, 3 grammes en dose unique |
| <b>2<sup>e</sup> intention</b>  | pivmécilline, 400 mg x 2/j, pendant 5 jours      |

\* Pour les autres alternatives préconisées, se référer au texte de la recommandation de bonne pratique de la SPILF : [« Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires communautaires de l'adulte » 2015.](#)

- Les autres antibiotiques ne sont pas indiqués.
- Pas d'ECBU sauf si évolution défavorable (persistance des signes cliniques après 3 jours ou de récurrence précoce dans les 2 semaines).

## Cystite aiguë à risque de complications (au moins 1 facteur de risque)

→ Réalisation d'une bandelette urinaire et en cas de positivité d'un ECBU.

▶ Le diagnostic est posé si leucocyturie  $> 10^4$ /ml et bactériurie  $\geq 10^3$  UFC/ml pour *Escherichia coli*, *Staphylococcus* et  $\geq 10^4$  UFC/ml pour les autres entérobactéries, *Corynebacterium urealyticum*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*.

▶ Un bilan étiologique est à envisager au cas par cas en fonction du facteur de risque de complication.

→ Si le traitement peut être différé : traitement adapté à l'antibiogramme.

▶ Par ordre de préférence et selon l'antibiogramme \* :

|                           |                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 <sup>re</sup> intention | amoxicilline, 1 g x 3/j, pendant 7 jours                                                                                                                                                                                                                      |
| 2 <sup>e</sup> intention  | pivmécilline, 400 mg x 2/j, pendant 7 jours                                                                                                                                                                                                                   |
| 3 <sup>e</sup> intention  | nitrofurantoina, 100 mg x 3/j, pendant 7 jours (contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale avec clairance de la créatinine $< 40$ ml/min, si prise supérieure à 10 jours risque d'effets secondaires rares mais graves, notamment pulmonaires et hépatiques) |

\* Pour les autres alternatives préconisées au-delà de la 3<sup>e</sup> intention, se référer au texte de la recommandation de bonne pratique de la SPILF : « Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte », 2015.

→ Si le traitement ne peut pas être différé (cas rares : patiente très symptomatique, terrain particulier) : traitement probabiliste avec adaptation secondaire systématique de l'antibiothérapie à l'antibiogramme :

|                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 <sup>re</sup> intention | nitrofurantoina, 100 mg x 3/j, pour une durée totale de 7 jours (contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale avec clairance de la créatinine $< 40$ ml/min, si prise supérieure à 10 jours risque d'effets secondaires rares mais graves, notamment pulmonaires et hépatiques) |
| 2 <sup>e</sup> intention  | <ul style="list-style-type: none"><li>• céfixime, 200 mg x 2/j, pour une durée totale de 7 jours,</li><li>• ou fluoroquinolone (ciprofloxacine, 500 mg x 2/j, ou ofloxacine, 200 mg x 2/j) pour une durée totale de 5 jours.</li></ul>                                         |

→ Pas d'ECBU sauf si évolution défavorable (persistance des signes cliniques après 3 jours ou de récurrence précoce dans les 2 semaines).

## Cystite aiguë récidivante (au moins 4 épisodes pendant une période de 12 mois) sans facteur de risque de complication

→ ECBU pour les premiers épisodes et en cas de mauvaise réponse thérapeutique faisant suspecter une antibio-résistance.

▶ Pas d'investigations complémentaires systématiques chez la femme non ménopausée avec examen clinique normal.

→ Le traitement curatif d'un épisode de cystite récidivante est celui d'une cystite simple.

→ **Prévention des récurrences :**

- apports hydriques suffisants, mictions non retenues, régularisation du transit intestinal et arrêt des spermicides s'il y a lieu ;
- la canneberge peut être proposée en prévention des cystites récidivantes à *E. coli*, à la dose de 36 mg/j de proanthocyanidine ;
- les œstrogènes peuvent être proposés en application locale chez les femmes ménopausées après avis gynécologique.

→ **Antibioprophylaxie si au moins un épisode par mois.**

▶ Nitrofurantoïne contre-indiquée. Fluoroquinolones et bêta-lactamines doivent être évitées.

▶ Cystite post-coïtale, prise dans les 2 heures précédant ou suivant le rapport sexuel :

|                           |                                                                                                                                   |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 <sup>re</sup> intention | 1 comprimé de 100 mg de triméthoprim (1 fois par jour maximum) ou cotrimoxazole 400/80                                            |
| 2 <sup>e</sup> intention  | 3 grammes de fosfomycine-trométamol (administration tous les 7 jours au maximum en raison de l'effet prolongé de la prise unique) |

▶ Autres situations, si infections urinaires très fréquentes (au moins 1 fois par mois), une antibioprophylaxie continue peut être proposée, réévaluation au moins 2 fois par an :

|                           |                                                                       |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| 1 <sup>re</sup> intention | 1 comprimé de 100 mg de triméthoprim par jour ou cotrimoxazole 400/80 |
| 2 <sup>e</sup> intention  | 3 grammes de fosfomycine-trométamol tous les 7 jours                  |

→ Pas d'ECBU sauf si évolution défavorable (persistance des signes cliniques après 3 jours ou de récurrence précoce dans les 2 semaines).

### Critères de Fried

- Perte de poids involontaire au cours de la dernière année
- Vitesse de marche lente
- Faible endurance
- Faiblesse/fatigue
- Activité physique réduite

**HAS**

[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

5 avenue du Stade de France - 93218 Saint-Denis La Plaine CEDEX  
Tél : +33 (0) 1 55 93 70 00 - Fax : +33 (0) 1 55 93 74 00

| RCP 21/02/2013                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | RCP 11/04/2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |             |           |                                |                                 |                                                                      |                                 |                                          |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------|--------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------|--|
| <b>4.1. Indications thérapeutiques</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>4.1. Indications thérapeutiques</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |             |           |                                |                                 |                                                                      |                                 |                                          |  |
| <p>Elles procèdent de l'activité antibactérienne et des caractéristiques pharmacocinétiques du SELEXID. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antibactériens actuellement disponibles.</p> <p>Elles sont limitées aux infections urinaires dues aux germes définis ci-dessus comme sensibles.</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>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)</p> <p>Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |             |           |                                |                                 |                                                                      |                                 |                                          |  |
| <b>4.2. Posologie et mode d'administration</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>4.2. Posologie et mode d'administration</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |             |           |                                |                                 |                                                                      |                                 |                                          |  |
| <p><b><u>Sujets normo-rénaux:</u></b></p> <p><b><u>Posologie moyenne:</u></b></p> <p>600 à 800 mg en 2 ou 3 prises matin (midi) et soir (soit environ 10 à 13 mg/kg/j), pouvant être portée à 1 200 à 1 600 mg en 2 ou 3 prises, matin (midi) et soir en cas de nécessité.</p> <p>Dans tous les cas, il ne semble pas utile de dépasser 1 600 mg/jour.</p> <p><b><u>Durée du traitement:</u></b></p> <p>De 6 à 8 jours dans la majorité des cas selon l'intensité des symptômes. Dans les affections courantes non compliquées, un traitement de 6 jours est en général suffisant et peut être éventuellement de 3 à 4 jours dans certains cas.</p> <p><b><u>En cas d'insuffisance rénale:</u></b></p> <p>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.</p> | <p>Les recommandations thérapeutiques doivent être respectées.</p> <p><b><u>Posologie</u></b></p> <p>Chez la femme adulte :</p> <table border="1"> <tr> <th>Indications</th><th>Posologie</th></tr> <tr> <td>Cystites aiguës non compliquée</td><td>400 mg x 2/jour pendant 5 jours</td></tr> <tr> <td>Cystites à risque de complication, incluant les cystites gravidiques</td><td>400 mg x 2/jour pendant 7 jours</td></tr> <tr> <td>Bactériuries asymptomatiques gravidiques</td><td></td></tr> </table> <p><b><u>En cas d'insuffisance rénale</u></b></p> <p>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.</p> <p>Toutefois, les modalités d'adaptation posologique optimales chez l'insuffisant rénal ne sont pas établies.</p> <p><b><u>Mode d'administration</u></b></p> | Indications | Posologie | Cystites aiguës non compliquée | 400 mg x 2/jour pendant 5 jours | Cystites à risque de complication, incluant les cystites gravidiques | 400 mg x 2/jour pendant 7 jours | Bactériuries asymptomatiques gravidiques |  |
| Indications                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Posologie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |             |           |                                |                                 |                                                                      |                                 |                                          |  |
| Cystites aiguës non compliquée                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 400 mg x 2/jour pendant 5 jours                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |             |           |                                |                                 |                                                                      |                                 |                                          |  |
| Cystites à risque de complication, incluant les cystites gravidiques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 400 mg x 2/jour pendant 7 jours                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |             |           |                                |                                 |                                                                      |                                 |                                          |  |
| Bactériuries asymptomatiques gravidiques                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |             |           |                                |                                 |                                                                      |                                 |                                          |  |

| RCP 21/02/2013                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | RCP 11/04/2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p>Voie orale.</p> <p>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 4.4 et 4.8)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>4.3. Contre-indications</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>4.3. Contre-indications</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <p>Allergie aux antibiotiques du groupe des pénicillines et des céphalosporines.</p> <p><del>Infection par les virus du groupe herpès virus, notamment la mononucléose infectieuse (risque accru d'accidents cutanés).</del></p> <p><del>Association avec l'allopurinol (risque accru d'accidents cutanés).</del></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>Hypersensibilité à la substance active, aux pénicillines ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.</p> <p>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).</p> <p>Anomalies génétiques du métabolisme entraînant un déficit sévère en carnitine, telles qu'un défaut du transporteur de la carnitine, une acidurie méthylmalonique ou une acidémie propionique (voir rubrique 4.8).</p>                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p><b>Limites du cadre d'utilisation de cette spécialité</b></p> <p>Les données sont limitées dans le traitement des cystites à risque de complication et des bactériuries asymptomatiques gravidiques.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <del>Enfants: en l'absence de données cliniques, il est préférable de ne pas administrer SELEXID aux enfants.</del>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <p><u>Population pédiatrique</u></p> <p>On ne dispose pas de données cliniques chez l'adolescente et l'enfant.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p>Des réactions d'hypersensibilité sévères et parfois fatales (à type de choc anaphylactique) ont pu être observées chez des malades traités par les pénicillines.</p> <p><del>Bien que ces accidents soient plus fréquents après injection parentérale, ils peuvent aussi, exceptionnellement, survenir après ingestion orale des produits.</del></p> <p>Bien qu'on n'ait jamais constaté d'accidents anaphylactiques consécutifs à l'usage de SELEXID, ni d'allergie croisée grave avec les pénicillines et les céphalosporines (du fait de la structure chimique particulière du pivmécillinam), on ne peut exclure totalement cette possibilité; en conséquence, un interrogatoire du malade dans ce sens est nécessaire.</p> <p>La survenue de toute manifestation allergique impose l'arrêt du traitement.</p> | <p><b>Hypersensibilité</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>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).</li> </ul> |
| <del>En cas d'insuffisance rénale, adapter la posologie en fonction de la créatinémie ou de la clairance de la créatinine (voir rubrique 4.2).</del>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

| RCP 21/02/2013                                                                                                                                                 | RCP 11/04/2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                | <p><b><u>Ulcérations œsophagiennes</u></b></p> <p>Des cas d'ulcérations œsophagiennes ont été rapportés avec SELEXID. Par conséquent, en raison de la possibilité d'une aggravation d'une maladie sous-jacente, la prudence est recommandée chez les patients avec des antécédents récents d'affection gastro-intestinale majeure, ou ayant une affection gastro-intestinale haute évolutive, ou toute autre maladie pouvant retarder le transit ou la vidange œsophagienne. De plus, les modalités d'administration devront être respectées afin d'éviter ce risque (voir rubriques 4.2 et 4.8).</p> |
|                                                                                                                                                                | <p><b><u>Encéphalopathie</u></b></p> <p>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.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                                                                                                                                                                | <p><b><u>Méthotrexate</u></b></p> <p>L'utilisation concomitante du pivmécillinam et du méthotrexate est déconseillée (voir rubrique 4.5).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                                                                | <p><b><u>Acide valproïque/valproate</u></b></p> <p>L'utilisation concomitante du pivmécillinam et de l'acide valproïque/valproate est déconseillée (voir rubrique 4.5).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b>                                                                              | <b>4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <p><b><u>Associations contre-indiquées</u></b></p> <p><b>+ Allopurinol</b></p> <p>L'association avec l'allopurinol augmente le risque d'accidents cutanés.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                                                                                                                                                | <p><b><u>Associations déconseillées</u></b></p> <p><b>Méthotrexate</b></p> <p>Augmentation des effets de la toxicité hématologique du méthotrexate : inhibition de la sécrétion tubulaire rénale du méthotrexate par les pénicillines.</p> <p><b>Acide valproïque/valproate</b></p> <p>Augmentation du risque de déficit en carnitine pouvant provoquer des myopathies, hypoglycémies, cardiomyopathies voire des encéphalopathies.</p>                                                                                                                                                               |
|                                                                                                                                                                | <p><b><u>Associations à prendre en compte</u></b></p> <p><b>+ Allopurinol</b></p> <p>L'association avec l'allopurinol augmente le risque d'accidents cutanés.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

| RCP 21/02/2013                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | RCP 11/04/2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><u>Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR</u></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b><u>Problèmes particuliers du déséquilibre de l'INR</u></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 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. | 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, <b>qui imposent, dans ces conditions, de renforcer la surveillance de l'INR.</b> |
| <b>4.6 Grossesse et allaitement</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>4.6 Grossesse et allaitement</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b><u>Grossesse</u></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b><u>Grossesse</u></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Les données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses exposées) n'ont mis en évidence aucun effet foetotoxique ni malformatif du pivmécillinam.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Les données chez la femme enceinte (entre 300 et 1000 grossesses exposées) n'ont mis en évidence aucun effet foetotoxique ni malformatif du pivmécillinam.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Les études chez l'animal n'ont mis en évidence aucune toxicité de la reproduction (voir rubrique 5.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Les études chez l'animal n'ont mis en évidence aucune toxicité de la reproduction (voir rubrique 5.3).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| L'utilisation du pivmécillinam est envisageable pendant la grossesse si nécessaire.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | L'utilisation du pivmécillinam est envisageable pendant la grossesse si nécessaire.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b><u>Allaitement</u></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b><u>Allaitement</u></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| A forte posologie, de faibles quantités de mécillinam passent dans le lait maternel.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | A forte posologie, de faibles quantités de mécillinam passent dans le lait maternel. <b>Par conséquent, une diarrhée, une éruption cutanée ou encore une infection fongique des muqueuses sont possibles chez le nourrisson allaité et pourraient nécessiter l'arrêt du traitement.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Sans objet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>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).</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>4.8 Effets indésirables</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>4.8 Effets indésirables</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Les effets indésirables sont listés dans le tableau ci-dessous selon la classification des classes de systèmes d'organes MedDRA et par catégorie de fréquence.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Les catégories de fréquences sont définies en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥1/100 et &lt; 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 et &lt;1/100) ; rare (≥ 1/10 000 et &lt; 1/1 000) ; très rare (&lt; 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <b>Affections du système nerveux</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

| RCP 21/02/2013                                                                                                                                             | RCP 11/04/2017                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                            | <p><b>Indéterminé : encéphalopathie*</b></p> <p>*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.</p>                                             |
| <p><b>Rarement:</b></p> <p>Manifestations digestives: nausées, vomissements, diarrhées, candidose.</p>                                                     | <p><b>Affections gastro-intestinales</b></p> <p>Rare : nausées, vomissements, diarrhée, candidose.</p> <p><b>Indéterminée : ulcération œsophagienne (voir rubriques 4.2 et 4.4).</b></p>                                                                                                               |
| <p><b>Rarement:</b></p> <p>Eruptions cutanées maculo-papuleuses d'origine allergique ou non.</p>                                                           | <p><b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b></p> <p>Rare : éruptions cutanées maculo-papuleuses d'origine allergique ou non (voir rubriques 4.3 et 4.4).</p>                                                                                                                                |
| <p><b>Très rarement et à forte posologie ou à long terme:</b></p> <p>Élévation modérée et transitoire des transaminases et des phosphatases alcalines.</p> | <p><b>Affections hépatobiliaires</b></p> <p>Très rare: élévation modérée et transitoire des transaminases et des phosphatases alcalines.</p>                                                                                                                                                           |
| <p><b>Très rarement et à forte posologie ou à long terme:</b></p> <p>Irritation vaginale.</p>                                                              | <p><b>Affections des organes de reproduction et du Sein</b></p> <p>Très rare: irritation vaginale.</p>                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                                                                                            | <p><b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b></p> <p><b>Indéterminée : déficit en carnitine (voir rubrique 4.3).</b></p>                                                                                                                                                                        |
| <b>4.9 Surdosage</b>                                                                                                                                       | <b>4.9 Surdosage</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| En cas d'absorption massive, traitement symptomatique en milieu spécialisé.                                                                                | <p>En cas d'absorption massive, traitement symptomatique en milieu spécialisé.</p> <p><b>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.</b></p> |