

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Selexid 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 400 mg de hidrocloreuro de pivmecilinam.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimido blanco en forma de cápsula, recubierto con película, de 8 x 17 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Selexid está indicado en el tratamiento de la cistitis aguda no complicada causada por bacterias sensibles a mecilinam (ver sección 5.1), en adultos.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos: 400 mg, 3 veces al día.

Duración del tratamiento

La duración recomendada del tratamiento es de 3 días.

Población pediátrica

Selexid no debe ser administrado en niños ni en adolescentes menores de 18 años ya que no se ha establecido su seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada

La excreción renal de mecilinam está reducida en los pacientes de edad avanzada, pero es improbable que se produzca una acumulación significativa del medicamento a la dosis recomendada de Selexid en adultos. No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia renal

La excreción renal del mecilinam está reducida en los pacientes con una función renal disminuida, pero es improbable que se produzca una acumulación significativa del medicamento a las dosis recomendadas de Selexid en adultos. No es necesario ajustar la dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis.

Forma de administración

Selexid debe tomarse con al menos medio vaso de líquido. Selexid puede tomarse con alimentos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad a penicilinas o a cefalosporinas.
- Cualquier trastorno que provoque un empeoramiento del tránsito esofágico.
- Anomalías genéticas del metabolismo que se sabe provocan una deficiencia grave de carnitina, tales como deficiencia del transportador de carnitina, aciduria metilmalónica y acidemia propiónica.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), tales como reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden poner en peligro la vida o tener consecuencias fatales, en relación con el tratamiento con Selexid 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG. En el momento de la prescripción, los pacientes deberán ser informados acerca de los signos y síntomas, así como minuciosamente monitorizados para detectar reacciones en la piel. En el caso de manifestarse signos y síntomas que sugieran reacciones de este tipo, deberá suspenderse de inmediato el tratamiento con Selexid 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG y aplicarse la terapia y/o medidas apropiadas.
- Puede producirse colitis pseudomembranosa provocada por *Clostridium difficile*. En caso de diarrea después del uso, debe considerarse la posibilidad de colitis pseudomembranosa y deben tomarse las precauciones adecuadas.
- No debe utilizarse en pacientes con porfiria, ya que el pivmecilinam se ha relacionado con ataques agudos de porfiria.
- El tratamiento concomitante con ácido valproico, con valproato o con otros medicamentos que liberan ácido pivalico debe evitarse debido al mayor riesgo de depleción de carnitina.
- Selexid deben utilizarse con cuidado en tratamientos prolongados o de repetición frecuente, debido a la posibilidad de depleción de carnitina. Los síntomas de la depleción de carnitina incluyen dolores musculares, fatiga y confusión.
- Interferencia en las pruebas neonatales: Tomar pivmecilinam poco antes del parto puede causar un resultado falso positivo de acidemia isovalérica en los análisis realizados en el neonato como parte de las pruebas neonatales normales. Esto puede deberse a la formación de pivaloilcarnitina, que simula la presencia de isovalericarnitina. Por lo tanto, se recomienda incluir un análisis de segundo nivel para cada una de las muestras obtenidas del neonato que

tenga un resultado positivo de acidemia isovalérica, si se sospecha que dichos resultados están relacionados con un resultado falso positivo a causa de pivmecilinam (ver sección 4.6).

Los comprimidos deben tomarse con al menos medio vaso de líquido, debido al riesgo de úlcera esofágica.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- La administración simultánea de probenecid reduce la excreción del mecilinam y, por consiguiente, aumenta el nivel en sangre del antibiótico.
- El aclaramiento sistémico del metotrexato puede reducirse con el uso concomitante con penicilinas.
- El tratamiento concomitante con ácido valproico, con valproato o con otros medicamentos que liberan ácido piválico debe evitarse debido al mayor riesgo de depleción de carnitina.
- La acción bactericida del mecilinam puede verse modificada por la administración conjunta de medicamentos con efecto bacteriostático, por ej., eritromicina y tetraciclinas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existe un elevado número de datos en mujeres embarazadas (datos en más de 1.000 embarazos) que indican que el pivmecilinam/mecilinam no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal. Selexid se puede utilizar durante el embarazo en aquellos casos en los que esté clínicamente indicado.

Se ha informado de algunos casos de falsos positivos en las pruebas de detección en neonatos, en los que ha simulado la presencia de acidemia isovalérica. Tomar pivmecilinam poco antes del parto puede causar un resultado falso positivo de acidemia isovalérica en los análisis realizados en el neonato como parte de las pruebas neonatales normales (ver sección 4.4).

Lactancia

El mecilinam se excreta en la leche humana, pero a las dosis terapéuticas de Selexid no se esperan efectos en los recién nacidos/niños en periodo de lactancia. Selexid puede utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se han realizado estudios clínicos con Selexid en relación con la fertilidad. Un estudio preclínico no mostró efecto alguno en la fertilidad en ratas.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Selexid sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

La estimación de la frecuencia de reacciones adversas se basa en un análisis combinado de datos de ensayos clínicos y de notificaciones espontáneas.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son náuseas y diarrea.

Se han notificado reacciones anafilácticas y colitis pseudomembranosas mortales (ver sección 4.4).

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluyendo reacción farmacológica con

eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, por sus siglas en inglés), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden poner en peligro la vida o tener consecuencias fatales (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas se enumeran siguiendo la Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA y las reacciones adversas individuales se enumeran comenzando por las más frecuentemente notificadas. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad.

Muy frecuentes $\geq 1/10$

Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$

Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Muy raras $< 1/10.000$

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Infección micótica vulvovaginal
Poco frecuentes:	Colitis causada por Clostridium difficile
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes:	Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes:	Reacción anafiláctica
Frecuencia no conocida:	Shock anafiláctico
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes:	Disminución de los niveles de carnitina
Trastornos del sistema nervioso	
Poco frecuentes:	Cefalea Mareos
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes:	Vértigo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Diarrea Náuseas
Poco frecuentes:	Vómitos Dolor abdominal Dispepsia Úlcera esofágica Esofagitis Ulceración en la mucosa bucal
Trastornos hepato biliares	
Poco frecuentes:	Alteración de la función hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes:	Erupción* Urticaria Prurito
Frecuencia no conocida:	Angioedema Reacciones adversas cutáneas graves ** incluyendo reacción

	farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes:	Fatiga

*Se han notificado diversos tipos de erupciones, tales como reacciones cutáneas eritematosas, maculares o maculopapulares

**Se han notificado muy pocos casos en la fase de poscomercialización, por lo que la frecuencia no puede establecerse.

Reacciones adversas de clase de antibióticos beta-lactámicos

- Ligero aumento reversible en los niveles de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina y bilirrubina
- Neutropenia
- Eosinofilia

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños sean iguales a las de los adultos, basándose en un número limitado de datos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No hay experiencia con sobredosis de Selexid. No obstante, las dosis excesivas de Selexid pueden inducir náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea. El tratamiento debe restringirse a medidas sintomáticas y de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antibacterianos para uso sistémico, penicilinas de amplio espectro.
Código ATC: J01CA08

Mecanismo de acción

Selexid es un antibiótico activo por vía oral que contiene el profármaco pivmecilnam. Es el pivaloiloximetiléster del ácido amidino-penicilánico, mecilnam. Tras la administración oral, el pivmecilnam es bien absorbido y posteriormente hidrolizado en el organismo a mecilnam, el agente antibacteriano activo, por esterases no específicas presentes en la sangre, en la mucosa gastrointestinal y en otros tejidos. Mecilnam es un beta-lactámico con un espectro reducido de actividad. Es activo, principalmente, frente a bacterias Gram-negativas y funciona interfiriendo la biosíntesis de la pared celular bacteriana.

Mecilnam tiene una alta especificidad frente a la proteína de unión a la penicilina 2 (PBP-2) en la pared celular Gram-negativa, a diferencia de la mayoría de los otros agentes beta-lactámicos que, preferentemente, se unen a las proteínas PBP-1A, -1B o -3 de los Gram-negativos. Se ha observado

sinergia cuando mecilinam se combina con otros antibióticos beta-lactámicos, incluyendo ampicilina, amoxicilina, cefoxitina, cefalotina, cefazolina, cefradina, cefamandol, ceftazidima y ceftriaxona, en aislados seleccionados de la mayoría de las enterobacterias.

Selexid tiene bajo impacto en la microflora de la piel normal, oral, intestinal y vaginal.

Resistencia

Como antibiótico de espectro reducido activo frente a bacilos Gram-negativos, es improbable que pivmecilinam contribuya a la propagación de cepas bacterianas resistentes. La acción exclusiva del pivmecilinam sobre la PBP-2 genera una baja resistencia cruzada con otros beta-lactámicos (penicilinas y cefalosporinas). El mecilinam presenta sensibilidad limitada a la mayoría de las beta-lactamasas (incluidas BLEE) producidas por enterobacterias.

En las enterobacterias, la resistencia al mecilinam puede deberse a la marcada producción de ciertas beta-lactamasas y a la modificación de las proteínas de unión a la penicilina.

Puntos de corte de pruebas de sensibilidad

EUCAST: S \leq 8 mg/L / R $>$ 8 mg/L (para *E. coli*, *Klebsiella* spp. y *P. mirabilis*)

Especies generalmente sensibles

Microorganismos Gram-negativos

Enterobacter spp.

Escherichia coli

Klebsiella spp.

Proteus mirabilis

Especies naturalmente resistentes

Microorganismos Gram-positivos

Enterococcus faecalis

Enterococcus faecium

*Staphylococcus saprophyticus**

Microorganismos Gram-negativos

Pseudomonas spp.

*Debido a las elevadas concentraciones de mecilinam en la orina, por lo general se obtiene efecto clínico en las infecciones en el tracto urinario causadas por *S. saprophyticus*.

Eficacia clínica frente a patógenos específicos

Se ha demostrado su eficacia en estudios clínicos frente a patógenos sensibles al mecilinam *in vitro* en el tratamiento de cistitis aguda sin complicaciones. Mecilinam es un beta-lactámico con un espectro reducido de actividad contra bacilos Gram-negativos. Mecilinam es muy activo frente a *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Proteus* spp. y *Enterobacter* spp. *S. saprophyticus*, presentando sensibilidad “borderline” *in vitro*, siendo sensibles *in vivo* debido a la alta concentración de mecilinam que se excreta en la orina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción, distribución, biotransformación

El hidrocloreuro de pivmecilinam es el profármaco del mecilinam, que se hidroliza en el organismo a mecilinam, el agente antibacteriano activo (ver sección 5.1).

Tras la administración oral de 400 mg de pivmecillinam, se obtienen concentraciones máximas de aproximadamente 3 µg/ml, a las 1-1½ horas de la administración de la dosis. La biodisponibilidad del pivmecillinam administrado por vía oral es de, aproximadamente, un 60 al 70 %. La biodisponibilidad de los comprimidos de Selexid no se ve afectada por tomar los comprimidos con alimentos.

Eliminación

La vida media de eliminación del mecillinam es de alrededor de 1 hora. Se excreta, principalmente, en la orina, con cierta excreción biliar. El mecillinam es excretado por los riñones, en gran medida, mediante filtración y secreción tubular activa. Probenecid, que inhibe la secreción tubular, también inhibe la eliminación del mecillinam. Alrededor del 60 al 70 % del mecillinam que llega a la circulación sistémica es excretada sin modificaciones en la orina, casi todo dentro de las primeras 6 horas posteriores a la administración, lo que genera concentraciones en la orina > 200 mg/l tras la administración oral de un comprimido de 400 mg.

En pacientes con insuficiencia renal grave, la eliminación del mecillinam se reduce en, aproximadamente, el 75 % (ver sección 4.2).

Se observan bajas concentraciones de mecillinam en fetos, en leche materna y en líquido amniótico. La unión a proteínas del mecillinam en el suero humano oscila entre el 5 y el 10 %.

Linealidad/no linealidad

Mecillinam presenta una farmacocinética lineal en el rango clínico relevante.

No se han notificado diferencias de género en la farmacocinética del mecillinam.

No se produce una acumulación clínicamente relevante de mecillinam a dosis de hasta 4 veces la dosis diaria y no hay indicios de que la farmacocinética se modifique con el tiempo en el caso de dosis repetidas.

Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinamia(s)

Como antibiótico beta-lactámico, es de esperar que el efecto bacteriológico de Selexid en el tratamiento de la cistitis aguda no complicada dependa del tiempo en que esté presente por encima de la CMI.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad o toxicidad para la reproducción.

No hay datos de carcinogenicidad disponibles para pivmecillinam o para el principio activo mecillinam.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Excipientes en el núcleo del comprimido:

- Celulosa microcristalina
- Hidroxipropilcelulosa
- Estearato de magnesio

Excipientes en la película de recubrimiento

- Hipromelosa 6 cps
- Emulsión de simeticona 30 %

- Parafina sintética

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio/aluminio-PVC:

9, 10, 15 o 20 comprimidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado o de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Karo Pharma AB
Box 16184
103 24 Estocolmo
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81499

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Julio 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.