

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **MONUROL**^{MD}

Poudre de fosfomycine pour solution
Poudre pour solution, 3g/sachet de fosfomycine (sous forme de fosfomycine trométhamine),
voie orale

Antibiotique

Thérapeutique Knight inc.
100 Alexis-Nihon Blvd, Bureau 600
Montréal, H4M 2P2
Québec, Canada

Date d'approbation initiale:
9 juin 1999

Date de révision:
Le 1 avril 2026

MONUROL^{MD} est une marque déposée de Zambon S.p.A.

Numéro de contrôle de la soumission: 305564

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Non applicable

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.3 Reconstitution	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose oubliée	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières.....	8
7.1.1 Femmes enceintes	8
7.1.2 Allaitement.....	8
7.1.3 Enfants	8
7.1.4 Personnes âgées	8
8 EFFETS INDÉSIRABLES	8
8.1 Aperçu des effets indésirables	8
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	9
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	9
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	10
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.....	10
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	10
9.3 Interactions médicament-comportement.....	10
9.4 Interactions médicament-médicament.....	10
9.5 Interactions médicament-aliment.....	11
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	11
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
10.1 Mode d'action	11

10.2	Pharmacodynamie.....	11
10.3	Pharmacocinétique.....	12
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	16
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	16
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES	17
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	17
14	ESSAIS CLINIQUES.....	17
15	MICROBIOLOGIE.....	17
16	TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE	21
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	26

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MONUROL^{MD} (fosfomycine trométramine) est indiqué pour le traitement des infections non compliquées des voies urinaires inférieures (cystites aiguës) chez les femmes âgées de 18 ans et plus, et qui sont causées par les pathogènes sensibles suivants : *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*.

MONUROL n'est pas indiqué pour le traitement de la pyélonéphrite ou du phlegmon périnéphrétique.

Afin de prévenir le développement de bactéries antibiorésistantes et de maintenir l'efficacité de MONUROL et d'autres antibactériens, l'emploi de MONUROL doit se limiter au traitement des infections confirmées ou fortement suspectées d'être causées par des bactéries sensibles. Lorsqu'ils sont accessibles, les résultats de la culture et des épreuves de sensibilité doivent être pris en compte au moment de choisir ou de modifier une antibiothérapie. En l'absence de telles données, les données épidémiologiques locales et le profil de sensibilité aux antibiotiques peuvent aider à la sélection empirique du traitement.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique n'entraîne pas de différence en matière d'innocuité ou d'efficacité.

2 CONTRE-INDICATIONS

MONUROL (fosfomycine trométhamine) est contre-indiqué chez les patientes qui sont hypersensibles à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation (tels les arômes de mandarine et d'orange, qui contiennent des sulfites) ou des composantes d'emballage. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#) .

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Une dose unique doit être utilisée pour traiter un épisode de cystite aiguë.
- La prise quotidienne répétée de MONUROL (fosfomycine trométhamine) n'a pas amélioré les taux de réussite clinique et d'éradication microbiologique en comparaison avec une monodose, mais a toutefois augmenté l'incidence d'effets indésirables.

- MONUROL contient du sucrose. Son utilisation est déconseillée chez les patientes présentant des troubles héréditaires d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose et du galactose ou d'insuffisance en sucrase-isomaltase.
- Avant d'administrer MONUROL à des patientes souffrant d'insuffisance rénale sévère (clairance de créatinine < 30 mL/min) ou à des patientes sous hémodialyse, le médecin doit évaluer si les bénéfices escomptés du médicament l'emportent sur les risques potentiels, puisque MONUROL est principalement excrété par les reins (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Le dosage recommandé pour les femmes de 18 ans et plus atteintes d'une infection non compliquée des voies urinaires (cystite aiguë) consiste en un sachet contenant l'équivalent de 3 g de fosfomycine. Le contenu du sachet monodose doit être pris immédiatement par voie orale après dissolution (voir [4.3 Reconstitution](#)).

Aucun ajustement de dose n'est requis pour les patientes souffrant d'insuffisance hépatique.

Aucun ajustement de dose n'est requis pour les personnes âgées. La pharmacocinétique de MONUROL n'était pas significativement altérée avec l'âge (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [1.1 Enfants](#)).

4.3 Reconstitution

Solutions orales

Le contenu du sachet monodose doit être ajouté à environ 125 mL (½ tasse) d'eau froide, mélangé afin de le dissoudre et pris immédiatement par voie orale.

4.4 Administration

Il est recommandé de prendre MONUROL à jeun ou au moins 2 à 3 heures après un repas. Concernant les autres produits, MONUROL ne doit pas être administré, autant que possible, en association avec d'autres médicaments.

4.5 Dose oubliée

Le traitement de MONUROL est une dose unique. Si une dose est oubliée, MONUROL doit être pris à jeun ou au moins 2 à 3 heures après le prochain repas.

5 SURDOSAGE

L'expérience concernant la surdose de fosfomycine orale est limitée.

Des cas d'hypotonie, de somnolence, de perturbances électrolytiques, de thrombocytopénie et d'hypoprothrombinémie ont été rapportés lors d'événements de surdose suite à l'administration parentérale de fosfomycine.

Dans le cas d'un surdosage, le traitement devrait être symptomatique et de support. La patiente doit être surveillée, en particulier pour le niveau d'électrolytes

plasmatiques/sériques. L'élimination urinaire de la fosfomycine doit être encouragée par une administration adéquate de liquides par voie orale. La fosfomycine est éliminée efficacement du corps par hémodialyse avec une demi-vie d'élimination moyenne d'environ 4 heures.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Poudre pour solution 3g par sachet	Arômes de mandarine et d'orange (contiennent des sulfites), saccharine et sucrose

Chaque sachet de MONUROL (fosfomycine trométhamine) contient 5,631 g de fosfomycine trométhamine (équivalent à 3 g de fosfomycine), en plus des ingrédients non médicinaux énumérés ci-dessus.

MONUROL est offert en sachet monodose.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Cancérogénèse et mutagenèse

Voir [16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE](#).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée sur les effets sur la capacité à conduire et à utiliser des machines, des vertiges ont été rapportés par les patientes lors de l'utilisation de MONUROL (fosfomycine trométhamine). Cela peut influencer la capacité de certaines patientes à conduire un véhicule et à utiliser de la machinerie (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Il faut faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Gastro-intestinal

Maladies associées à *Clostridium difficile*

On signale l'apparition de cas d'infections associées au *Clostridium difficile* (IACD) lors de l'utilisation de bon nombre d'agents antibactériens, incluant la fosfomycine trométhamine. La gravité des IACD peut varier d'une diarrhée légère à la colite fatale. Il importe donc d'envisager ce diagnostic chez les patientes présentant une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudo-membraneuse, colectasie ou une perforation du côlon suivant l'administration de tout

agent antibactérien. Des cas d'IACD ont été signalés jusqu'à 2 mois suivant l'administration d'agents antibactériens.

Le traitement par agents antibactériens est susceptible d'altérer la flore normale du côlon et peut favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B, lesquelles contribuent au développement des IACD. Les IACD peuvent être à l'origine de taux élevés de morbidité et de mortalité. Les IACD peuvent être réfractaires aux traitements antibiotiques.

En cas d'IACD soupçonné ou confirmé, des mesures thérapeutiques appropriées doivent être mises en œuvre. Les cas bénins d'IACD répondent habituellement bien à un simple arrêt du traitement antibiotique non dirigé contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou graves, on doit envisager l'administration de liquides et d'électrolytes, de suppléments de protéines et une antibiothérapie par un médicament cliniquement efficace contre *C. difficile*. Les médicaments qui inhibent l'action péristaltique peuvent retarder la clairance de *C. difficile* et ses toxines, et par conséquent, ne doivent pas être utilisés dans le traitement des IACD. Selon le tableau clinique, on doit procéder à une évaluation chirurgicale, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas sévères (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Génito-urinaire

Infections persistantes

Dans le cas d'infections persistantes, un examen médical approfondi et une réévaluation du diagnostic sont recommandés car cela est souvent dû aux infections des voies urinaires compliquées ou à une prévalence de pathogènes résistants (voir [Sensibilité / Résistance](#)).

Immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité, dont l'anaphylaxie et de choc anaphylactique, peuvent se produire pendant le traitement avec MONUROL et peuvent être mortelles. De plus, MONUROL contient des sulfites, ce qui pourrait, dans de rares cas, causer des réactions d'hypersensibilité sévères ainsi que des bronchospasmes. Si de telles réactions surviennent, un traitement médical adéquat est requis et MONUROL ne doit jamais être ré-administré (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Rénal

Chez les patientes présentant différents degrés d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine variant de 54,2 mL/min à 7,3 mL/min), il a été démontré que la $t_{1/2}$ de la fosfomycine augmente. Par conséquent, le médecin doit évaluer si les bénéfices escomptés du médicament l'emportent sur les risques potentiels pour les patientes souffrant d'insuffisance rénale sévère ou sous hémodialyse (voir Considérations posologiques, Interactions médicament-médicament et Pharmacocinétique).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Fertilité

Une étude sur les animaux a démontré que le traitement avec la fosfomycine thrométamine

n'a pas affecté négativement la spermatogénèse ou la capacité reproductrice des rats mâles, ni n'a affecté négativement l'ovogenèse, la régularité du cycle œstral ou la fertilité et la gestation des rates (voir [16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE](#)).

Risque tératogène

La fosfomycine traverse la barrière placentaire. Son innocuité dans le traitement des infections pendant la grossesse n'a pas été établie (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE](#)).

Sensibilité / Résistance

Développement de bactéries résistantes aux antibiotiques

Il est peu probable que la prescription de MONUROL en l'absence d'une infection bactérienne confirmée ou fortement soupçonnée apporte des bénéfices à la patiente et elle peut augmenter le risque de développement de bactéries résistantes aux antibiotiques.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

La fosfomycine traverse la barrière placentaire et son innocuité dans le traitement des infections pendant la grossesse n'a pas été établie. MONUROL ne doit être administré pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité et qu'après avoir pris en compte tous les avantages pour la mère et les risques éventuels pour le fœtus (voir [16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE](#)).

7.1.2 Allaitement

Puisque MONUROL peut être excrété dans le lait chez l'humain, il y a lieu de décider s'il faut arrêter l'allaitement ou ne pas administrer MONUROL, en tenant compte des avantages pour la mère et des risques éventuels pour le nouveau-né (voir [16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE](#)).

7.1.3 Enfants

Enfants (<18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique n'entraîne pas de différence en matière d'efficacité ou de tolérance au médicament. La pharmacocinétique de MONUROL n'est pas significativement altérée avec l'âge ; par conséquent, aucun ajustement de dose n'est requis pour cette population (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans le cadre de trois essais menés aux États-Unis, 1233 patientes ont été traitées avec MONUROL (fosfomycine trométhamine). Les événements indésirables les plus fréquents considérés comme ayant un lien de causalité avec le médicament par les investigateurs et signalés chez plus de 1 % des patientes traitées à la fosfomycine étaient : diarrhée (9,0 %),

vaginite (5,5 %), nausée (4,1 %), maux de tête (3,9 %), étourdissement (1,3 %), asthénie (1,1 %) et dyspepsie (1,1 %). Le symptôme le plus fréquemment observé, la diarrhée, a été considéré comme léger et à résolution spontanée.

Un seul cas de névrite optique unilatérale a été rapporté et jugé possiblement attribuable au traitement par MONUROL (voir [MISES 7 EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les événements indésirables les plus souvent signalés survenant chez >1 % de la population étudiée, sans égard au lien de causalité avec le médicament, étaient : diarrhée (10,4 %), maux de tête (10,3 %), vaginite (7,6 %), nausée (5,2 %), rhinite (4,5 %), douleur au dos (3,0 %), dysménorrhée (2,6 %), pharyngite (2,5 %), étourdissement (2,3 %), douleur abdominale (2,2 %), douleur (2,2 %), dyspepsie (1,8 %), asthénie (1,7 %) et érythème (1,4 %).

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

La relation entre MONUROL et les effets indésirables suivants n'a pas été établie. Cependant, pour la sécurité de la patiente, le professionnel de la santé ne doit pas écarter la possibilité d'une relation causale avec le médicament.

Affections hématologiques et du système lymphatique : lymphadénopathie

Affections de l'oreille et du labyrinthe : trouble de l'oreille

Affections gastro-intestinales : bouche sèche, constipation, flatulence, selles anormales, vomissement

Affections du système immunitaire : fièvre

Infections et infestations : infection

Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : myalgie

Affections du système nerveux : migraine, nervosité, paresthésie

Affections psychiatriques : insomnie

Affections du rein et des voies urinaires : dysurie, hématurie

Affections des organes de reproduction et du sein : trouble menstruel

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : syndrome de la grippe

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : affection cutanée, prurit

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

La relation entre MONUROL et les résultats de laboratoire suivants n'a pas été établie. Cependant, pour la sécurité de la patiente, le professionnel de la santé ne doit pas écarter la possibilité d'une relation causale avec le médicament.

Au sein de la population incluse dans les études américaines, les changements statistiquement significatifs au niveau des valeurs des analyses en laboratoire, signalés sans égard au lien de causalité, incluent: augmentation du nombre d'éosinophiles, augmentation ou réduction du nombre de leucocytes, augmentation de la bilirubine, augmentation de la TGPS, augmentation de la TGOS, augmentation de la phosphatase alcaline, diminution de l'hématocrite, diminution de l'hémoglobine, augmentation et réduction de la numération plaquettaire. Ces modifications étaient généralement transitoires, cliniquement négligeables et sont survenues chez moins de 1 % des patientes.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

L'expérience post-commercialisation avec MONUROL a donné lieu au signalement de cas de vulvo-vaginite, de tachycardie, d'altération de l'audition, d'urticaire et de réactions anaphylactiques, y compris des chocs anaphylactiques et des réactions d'hypersensibilité. Des cas d'angioœdème, d'anémie aplasique, d'asthme (exacerbation), de jaunisse cholestatique, de baisse générale de la perception du goût, de nécrose hépatique, de goût métallique et de perte vestibulaire ont aussi été rapportés. Un seul cas de colectasie a été signalé et a été jugé non relié à MONUROL.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses potentielles avec MONUROL (fosfomycine trométhamine) incluent le métoprolamide, le probénécide et la cimétidine. En général, MONUROL ne doit pas être administré, autant que possible, en association avec d'autres médicaments.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec les risques comportementaux individuels tels la consommation d'alcool, l'activité sexuelle et le tabagisme n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Métoclopramide: Administré en association avec MONUROL, le métoprolamide, un médicament qui augmente la motilité gastro-intestinale, réduit la concentration sérique et l'excrétion urinaire de la fosfomycine. D'autres médicaments qui augmentent la motilité intestinale peuvent produire des effets semblables.

Probénécide: Le probénécide ne doit pas être prescrit en association avec MONUROL, puisqu'il a été démontré qu'il provoque une diminution substantielle de la clairance rénale et l'excrétion de la fosfomycine.

Lorsqu'administré à des volontaires sains ayant reçu une infusion de fosfomycine disodique, le probénécide réduit substantiellement la clairance rénale, probablement en inhibant la sécrétion tubulaire, donnant ainsi lieu à une réduction des concentrations urinaires.

Aucune évaluation thérapeutique de l'effet du métoclopramide ou du probénécide sur les concentrations urinaires de la fosfomycine n'a été réalisée à la suite de l'administration de MONUROL chez les femmes atteintes d'une infection des voies urinaires. Selon les renseignements obtenus chez des volontaires sains, les concentrations urinaires de fosfomycine peuvent ne pas excéder les niveaux bactéricides suffisamment longtemps afin de procurer une cure microbiologique. Aucun de ces médicaments ne doit être prescrit en association avec MONUROL.

Cimétidine: La cimétidine n'affecte pas les propriétés pharmacocinétiques ou les concentrations urinaires de fosfomycine lorsqu'elle est administrée en association avec MONUROL.

9.5 Interactions médicament-aliment

La nourriture peut retarder l'absorption de MONUROL, ayant pour conséquence une légère diminution du taux plasmatique maximal et des concentrations urinaires. Il est donc recommandé de prendre le médicament à jeun ou au moins 2 à 3 heures après un repas (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#)).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

MONUROL (fosfomycine trométhamine), un dérivé de l'acide phosphonique, est le sel monoacide de fosfomycine avec trométhamine.

À des concentrations thérapeutiques, la fosfomycine est bactéricide dans l'urine. Le mécanisme d'action bactéricide est causé par l'inactivation de l'enzyme énoylpyruvyl transférase, bloquant ainsi la réduction de l'uridine-diphosphate-N-acétylglucosamine avec le p-énoylpyruvate, l'une des premières étapes dans la synthèse des cellules bactériennes. Elle réduit également l'adhérence des bactéries aux cellules uroépithéliales.

10.2 Pharmacodynamie

Voir Mode d'action.

10.3 Pharmacocinétique

Volontaires sains

À la suite de l'administration d'une seule dose de MONUROL (équivalent à 3 g de fosfomycine) à de jeunes volontaires en bonne santé, avec et sans un repas à haute teneur en lipides, les paramètres pharmacocinétiques ont été comparés à ceux obtenus suivant une dose iv de 3 g de fosfomycine (fosfomycine disodique) chez les mêmes sujets. Les résultats obtenus sur une période de 84 heures sont présentés dans le Tableau 2. Les concentrations urinaires correspondantes mesurées à intervalles de temps jusqu'à 84 heures sont présentées dans le Tableau 3.

Tableau 2 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de MONUROL à dose unique (fosfomycine sous forme de fosfomycine trométhamine) chez des volontaires sains (moyenne ± ET)

	C_{max} (mcg/mL)	T_{max} (h)	t_½ (h)	AUC_{0-∞} (mcg-hr/mL)	CL_{rénal} (L/hr)
À jeun	26,1 (±9,1)	2,1 (±0,42)	5,7 (±2,8)	184,0 (±33,6)	6,3
Avec de la nourriture	17,6 (±4,4)	4,0 (±0,55)	5,8 (±1,9)	154,0 (±34,2)	N.D.

Légende: ET=écart-type, C_{max}=concentration maximum sérique, T_{max}=temps nécessaire pour atteindre C_{max}, t_{1/2}=demi-vie, AUC_{0-∞}=aire sous la courbe, de t=0 to t=∞, N.D.=non disponible.

Tableau 3 – Concentrations urinaires moyennes (± écart type) de fosfomycine (mcg/mL) après une dose unique de 3 g

Intervalle de temps (heures)	Orale (à jeun)	Orale (avec de la nourriture)	Intraveineuse (à jeun)
0,0 - 2,0	649,2 (±442,1)	209,6 (±127,2)	6353,2 (±3653,4)
2,0 - 4,0	706,5 (±466,4)	428,1 (±153,5)	1810,5 (±1608,5)
4,0 - 6,0	594,2 (±267,5)	531,5 (±187,2)	829,9 (±362,4)
6,0 - 8,0	549,9 (±302,4)	537,7 (±251,8)	954,7 (±603,8)
8,0 - 10,0	478,5 (±176,2)	404,4 (±221,3)	498,0 (±221,1)
10,0 - 12,0	492,9 (±212,2)	351,8 (±179,4)	403,5 (±269,1)
12,0 - 16,0	265,0 (±143,3)	250,0 (±123,9)	195,2 (±141,9)
16,0 - 24,0	168,1 (±108,9)	163,5 (±99,3)	82,3 (±64,2)
24,0 - 36,0	62,2 (±29,8)	62,8 (±30,2)	14,4 (±16,1)
36,0 - 48,0	54,2 (±45,5)	54,1 (±30,7)	3,3 (±2,8)
48,0 - 60,0	30,6 (±21,2)	29,3 (±23,3)	-
60,0 - 72,0	21,6 (±17,7)	17,4 (±17,2)	-
72,0 - 84,0	10,8 (±11,4)	10,6 (±10,7)	-

Absorption

À la suite de l'administration orale, la fosfomycine trométhamine est convertie en acide libre, fosfomycine, qui est rapidement absorbée. La biodisponibilité orale absolue de fosfomycine chez les patientes à jeun est de 37 % et de 30 % après la prise d'aliments.

Nourriture : Bien que les aliments produisent une certaine réduction du taux et de l'étendue de l'absorption de la fosfomycine à la suite de l'administration orale de MONUROL, les concentrations urinaires demeurent supérieures aux CMI pour les uropathogènes au cours d'une période semblable, qu'il soit administré avec ou sans aliments.

Administration avec des produits contenant du calcium : Dans des études comparatives de la biodisponibilité de la fosfomycine trométhamine et fosfomycine calcique, les taux et l'étendue de l'absorption de la fosfomycine trométhamine étaient environ 6 fois plus élevés que la fosfomycine calcique au cours des deux premières heures suivant l'administration d'une dose et environ 3 à 4 fois plus élevée au cours d'une période de 12 heures suivant l'administration de la dose. Des études *in vitro* indiquent que l'ajout d'une solution de comprimés antiacides (contenant 750 mg de calcium) à une solution de fosfomycine trométhamine dans des liquides gastriques simulés ne donne pas lieu à une complexation du calcium avec la fosfomycine. Il n'y a pas lieu, par conséquent, d'éviter l'administration de MONUROL avec des antiacides ou du calcium.

Distribution

La fosfomycine est largement distribuée dans les tissus et ne se lie pas aux protéines plasmatiques. À la suite de l'administration d'une dose de 50 mg/kg de fosfomycine, une concentration de 18 mcg/gramme dans les tissus de la vessie est atteinte 3 heures après l'administration. Il a été démontré que la fosfomycine traverse la barrière placentaire humaine (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Métabolisme

La fosfomycine trométhamine n'est pas métabolisée.

Élimination

La fosfomycine trométhamine est sécrétée inchangée dans l'urine et les selles. À la suite de l'administration orale de MONUROL chez des patientes à jeun, la clairance corporelle totale (CL_T) de la fosfomycine est de 16,9 L/h. Environ 38 % d'une dose de MONUROL (équivalent à 3 g de fosfomycine) est récupérée dans l'urine et 18 % est récupéré dans les selles.

Une concentration urinaire maximale moyenne de fosfomycine de 706 mcg/mL est obtenue 2 à 4 heures suivant l'administration d'une dose unique de MONUROL (équivalent à 3 g de fosfomycine) chez les patientes à jeun.

À la suite d'un repas à haute teneur en gras, une concentration urinaire maximale moyenne de fosfomycine de 537 mcg/mL est obtenue 6 à 8 heures suivant son administration. La quantité cumulée de fosfomycine excrétée dans l'urine est relativement semblable en conditions de jeûne ou non et des concentrations urinaires supérieures à 10 mcg/mL sont maintenues pendant 72 à 84 heures.

Chez l'animal :

Cinq études menées auprès de deux espèces de rongeurs et de chien ont démontré que la fosfomycine trométhamine est bien absorbée, distribuée aux organes hautement perfusés et que le médicament est principalement éliminé inchangé dans l'urine. Les résultats sont démontrés dans le Tableau 4.

Tableau 4 - Concentrations plasmatiques et urinaires de fosfomycine chez les animaux

Espèce	Voie	Dose mg/kg	Plasma		% récupération urinaire		
			C _{max} (mcg/mL)	T _{max} (min.)	6-8 hrs.	24 hrs.	48 hrs.
Souris	Orale	30	8,65	15	27,8	55,8	-
Rat	Orale	50	16,6	60	36,5	49,2	-
Rat	Orale	50	14,3	-	-	-	88,5
Chien	Orale	50	39,6	120	52,2	62,0	-
Chien	Orale	500	91,3	120	22,9	41,6	-

Chez les rats, après l'administration de 50 mg/kg de fosfomycine trométhamine (dose orale moyenne 11,3±0,6 mg), la récupération moyenne (% de la dose totale) était de 8,7±6,9 % dans les selles, de 88,5±3,9 % dans l'urine et de 97,3±5,1 % dans l'urine et les selles combinées sur une période de 48 heures. Les concentrations plasmatiques atteignent un pic de 14,3±3,5 mcg/mL, 1 heure après la prise du médicament. Un pic de concentration est également atteint en 1 heure dans tous les organes examinés et les taux atteints dans le rein ont excédé les taux obtenus dans le plasma d'environ 5 fois (moyenne de 74,9±23,3 mcg/g).

Populations et états pathologiques particuliers

Personnes âgées

Chez sept (7) femmes âgées en moyenne de 77 ans, dont la créatinine sérique moyenne est de 121 mcmol/L et la clairance créatinine moyenne estimée est de 40 mL/min., les concentrations urinaires moyennes obtenues sur une période de 84 heures suivant une seule dose de MONUROL (équivalent à 3 g de fosfomycine) sont présentées au Tableau 5.

Tableau 5 - Concentrations urinaires de fosfomycine chez les femmes âgées

Échantillon	Concentration urinaire moyenne mcg/mL (± écart type)
0 - 12 hr	1 383 (±1 354)
12 - 24 hr	508 (±487)
24 - 36 hr	510 (±794)
36 - 48 hr	165 (±116)
48 - 60 hr	222 (±386)
60 - 72 hr	78 (±63)
72 - 84 hr	143 (±239)

(Référence: Janknegt *et al.*, 1994)

Le pourcentage total de la dose administrée récupérée dans l'urine après 84 heures était de 37 ± 15 %, ce qui est comparable aux résultats obtenus auprès des jeunes volontaires en bonne santé. Dans des études américaines, aucune différence n'est notée en matière d'efficacité ou de tolérance au médicament des patientes âgées de 65 ans et plus, comparativement aux patientes âgées de 65 ans et moins. Par conséquent, il n'y a pas lieu d'ajuster la dose chez les patientes atteintes de troubles rénaux associés à l'âge.

Grossesse et allaitement

Les données cliniques sur la grossesse et l'allaitement sont limitées. Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [7.1.2 Allaitement](#).

Insuffisance rénale

Chez les patientes présentant différents degrés d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine variant de 54,2 mL/min à 7,3 mL/min), il a été démontré que la $t_{1/2}$ de la fosfomycine augmente de 11 heures à 50 heures. Le pourcentage de fosfomycine récupéré dans l'urine diminue à 11 %, indiquant que l'insuffisance rénale réduit considérablement l'excrétion de la fosfomycine. Cependant, les concentrations urinaires de fosfomycine demeurent supérieures à 100 mcg/mL pendant au moins 48 heures, même chez les sujets présentant le niveau de fonction rénale le plus faible. En revanche, chez les sujets normaux, la concentration urinaire après 36 à 48 heures est de 54 mcg/mL.

Les paramètres pharmacocinétiques et l'excrétion urinaire ont été comparés chez des sujets en bonne santé et des patientes présentant une insuffisance rénale à des degrés différents. Les résultats sont présentés dans le Tableau 6.

Tableau 6 - Paramètres pharmacocinétiques de fosfomycine (± écart type) chez des volontaires sains et des patients présentant une insuffisance rénale à différents degrés

Paramètres	Volontaires sains (n=5)	Groupe I (n=7) CrCl > 30 mL/min	Groupe II (n=6) 10 < CrCl < 30 mL/min	Groupe III (n=5) CrCl < 10 mL/min	Groupe IV (n=5) Anurique
Clairance de la créatinine (mL/min)	127,0 (±19,9)	54,2 (±24,2)	16,4 (±5,4)	7,3 (±1,9)	0
Dose (25mg/kg; total mg)	2032 (±444)	1792 (±410)	1667 (±368)	1811 (±58)	1836 (±240)
C _{max} (mcg/mL)	18,5 (±10,2)	26,0 (±10,00)	35,7 (±10,4)	27,4 (±8,4)	37,9 (±7,9)
T _{max} (h)	1,6 (±0,2)	2,4 (±1,4)	4,6 (±1,2)	5,1 (±1,3)	7,92 (±3,8)
AUC (mcg-h/mL)	102,8 (±42,1)	388,5 (±184,7)	1266,8 (±457,4)	2108,6 (±824,0)	2367,0 (±855,8)
t _{1/2} sérum	5,37	10,76	24,5	50,3	39,6

Paramètres	Volontaires sains (n=5)	Groupe I (n=7) CrCl > 30 mL/min	Groupe II (n=6) 10 < CrCl < 30 mL/min	Groupe III (n=5) CrCl < 10 mL/min	Groupe IV (n=5) Anurique
(h)	(±2,6)	(±4,5)	(±11,7)	(±12,9)	(±19,6)
Élimination urinaire 24 h (% de la dose)	57,7 (±30,2)	31,6 (±10,5)	24,0 (±17,3)	11,0 (±4,6)	-
Âge (an)	29,0 (±2,7)	43,7 (±22,9)	56,8 (±11,9)	55,8 (±5,0)	56,4 (±6,0)

Légende : CrCl=clairance de créatinine
(Référence: Fillastre *et al.*, 1988)

Bien que l'excrétion urinaire de la fosfomycine ait été réduite en association avec l'insuffisance de la fonction rénale, la concentration urinaire de la fosfomycine est demeurée supérieure à 100 mcg/mL 48 heures suivant la dose, et ce, même dans le groupe présentant la plus faible clairance de créatinine. Au contraire, chez les sujets normaux, la concentration urinaire après 36 à 48 heures était de 54 mcg/mL. Alors que l'insuffisance rénale prolonge considérablement l'élimination de la fosfomycine, et puisque MONUROL est destiné à être administré en monothérapie, aucune accumulation persistante du médicament n'est prévue. L'insuffisance rénale réduit considérablement l'excrétion de la fosfomycine.

Aucun essai clinique n'a été mené auprès de patientes atteintes d'insuffisance rénale ou auprès de patientes en hémodialyse pour établir clairement l'efficacité et la sécurité de la fosfomycine trométhamine.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à une température ambiante contrôlée entre 15° et 30°C.

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune requise.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

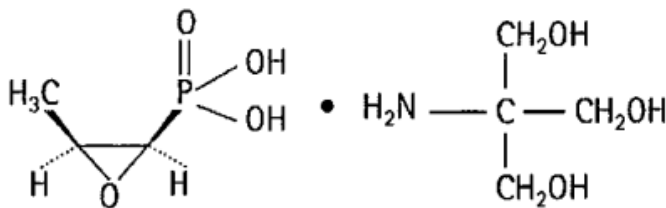
Substance pharmaceutique

Nom propre : Fosfomycine sous forme de fosfomycin trométhamine

Nom chimique : 1. Mono (2R- cis) -3(méthoxyiranyl) phosphonate de (2-ammonium-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_7H_{18}NO_7P$, 259,2 g/mol [Acide: 138,0 g/mol]

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Aspect physique :	Poudre cristalline blanche à blanc cassé.
Solubilité :	Très soluble l'eau. Légèrement soluble dans le méthanol à 95 % et l'éthanol. Insoluble dans l'acétone, l'éther et les solvants à base de chlorure.
Point de fusion:	116-122°C
pH:	4,0 à 5,0 (5% p/v solution aqueuse)

14 ESSAIS CLINIQUES

Les données des essais cliniques sur lesquels l'indication originale a été autorisée ne sont pas disponibles.

15 MICROBIOLOGIE

La fosfomycine exerce une action bactéricide en inhibant l'enzyme cytoplasmique, énoylpyruvyl transférase, qui sert de catalyseur pour créer le monomère de base (uridine diphosphate-d'acide N-acétylmuramique) nécessaire à la première étape de la synthèse de la paroi cellulaire bactérienne (peptidoglycane).

La fosfomycine (le composé actif de la fosfomycine trométhamine) exerce une activité *in vitro* sur une gamme de microorganismes aérobies Gram négatifs et Gram positifs, dont certains sont associés aux infections des voies urinaires non compliquées. L'activité antibactérienne de la fosfomycine, utilisant un test de dilution en milieu gélosé, est montré dans le Tableau 7.

Tableau 7 - Activité antibactérienne *in vitro* de la fosfomycine (test de dilution sur agar-agar)

Microorganisme (Nombre de souches testé)	Concentration minimale inhibitrice (mcg/mL) Dilution de la gélose		
	50%	90%	Intervalle
<i>Escherichia coli</i> (51)	1,0	4,0	≤0,5 – 32
<i>Citobacter species</i> (30)	2,0	4,0	2,0 – 8,0
<i>Klebsiella species</i> (30)	16	32	2,0 – 128
<i>Enterobacter species</i> (45)	16	32	1,0 – >256
<i>Serratia marcescens</i> (20)	8,0	16	4,0 – 32
<i>Morganella morganii</i> (10)	128	>256	32 – >256
<i>Providencia species</i> (25)	16	128	2,0 – 256
<i>Pseudomonas species</i> (35)	128	256	≤ 0,5 – 512
<i>Acinetobacter calcoaceticus subsp. anitratus</i> (10)	128	128	64 – 128
<i>Enterococcus species</i> (41)	32	64	16 – >256
<i>Staphylococcus saprophyticus</i> (30)	128	512	64 – >256

(Référence: Barry et Fuchs, 1991)

L'activité *in vitro* de la fosfomycine contre les pathogènes des voies urinaires, isolés chez 1 233 patientes dans le cadre des études cliniques américaines, est présentée au Tableau 8, démontrant la distribution de la CMI (mcg/mL) parmi les six uropathogènes les plus courants.

Tableau 8 - Distribution de la CMI de la fosfomycine contre les uropathogènes dans les essais cliniques menés aux États-Unis

Microorganisme	Nombre d'isolats avec CMI 90 (mcg/mL) de							
	≤2	4	8	16	32	64	128	≥256
<i>Escherichia coli</i>	566	10	5	3	1	2	0	0
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0	0	3	3	0	0	0	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	5	11	6	2	1	3	0
<i>Proteus mirabilis</i>	20	4	1	1	0	0	1	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	0	0	1	5	4	0	0
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	2	0	0	0	1	9	1	8
Total	589	19	20	14	9	16	5	9

Légende: CMI=concentration minimale inhibitrice

La résistance à la fosfomycine peut se développer soit par mécanisme de médiation chromosomique ou plasmide. Les mutations chromosomiques donnent lieu à une réduction de l'absorption de la fosfomycine par le système de transport L- α -glycérophosphate (primaire) ou de l'hexose phosphate (alternatif). La conjugaison catalytique entre le glutathion et la

fosfomycine, conférant une entité inactive, est le mécanisme de résistance à médiation plasmidique. Des sondages menés en Europe effectués sur le développement des schémas de résistance n'indiquent aucun développement significatif de mutants chromosomiques ou de résistance à médiation plasmidique avec la fosfomycine. De plus, l'existence de résistance croisée entre la fosfomycine et d'autres agents antibactériens semble faible, fort probablement en raison de la structure chimique et du mode d'action qui diffère de ceux des autres agents.

Lorsqu'administrée à des volontaires sains, une seule dose de MONUROL (équivalant à 3 g de fosfomycine) a réduit la numération de coliformes chez six des huit volontaires, qui est revenue à la normale le septième jour chez sept des huit volontaires. Bien qu'il y ait eu une augmentation de coliformes résistants à la fosfomycine isolés aux jours 2 et 3 chez trois volontaires, ces coliformes ont disparu entre les jours 7 et 14. Le nombre total d'anaérobies fécaux a souvent été augmenté légèrement, principalement en raison de l'élévation des Bacteroides. Aucune augmentation n'a été notée dans la proportion d'anaérobies résistants à la fosfomycine.

Ni *C. difficile* ni ses toxines n'ont été détectés dans aucun échantillon, et il n'y a pas eu de colonisation de *Pseudomonas* et de levures.

Test de sensibilité in vitro

Tests de sensibilité

Techniques de dilution :

Des méthodes quantitatives sont utilisées pour évaluer les concentrations minimales inhibitrices (CMI). Ces CMI fournissent des estimations quant à la sensibilité de la bactérie aux composés antimicrobiens. Une telle procédure normalisée utilise une méthode normalisée de dilution en milieu gélosé (NCCLS M7-A4) ou équivalente avec des concentrations normalisées en inoculum et concentrations normalisées de poudre de fosfomycine trométhamine (en terme de contenu à base de fosfomycine) enrichie de 25 mcg/mL de glucose-6-phosphate. **LA MÉTHODE DE DILUTION DU BOUILLON DE CULTURE NE DOIT PAS ÊTRE UTILISÉE POUR TESTER LA SENSIBILITÉ DE LA FOSFOMYCINE.** Les valeurs CMI obtenues doivent être interprétées en fonction des critères suivants :

<u>CMI (mcg/mL)</u>	<u>Interprétation</u>
≤64	Sensible (S)
128	Intermédiaire (I)
≥256	Résistant (R)

Un rapport de « Sensible » indique que le pathogène est susceptible d'être inhibé par des concentrations de composés antimicrobiens habituellement atteignables dans l'urine. Un rapport « Intermédiaire » indique que les résultats doivent être considérés comme équivoques et si le microorganisme n'est pas complètement sensible à des médicaments alternatifs pouvant être administrés en clinique, le test doit être repris. Cette catégorie fournit une « zone tampon » qui empêche les facteurs techniques non contrôlés de causer des écarts graves d'interprétations. Un rapport de « Résistant » indique qu'il est peu probable que les

concentrations de composés antimicrobiens habituellement atteignables dans l'urine aient un effet inhibiteur et qu'une autre thérapie doit être envisagée.

Les procédures de sensibilité normalisées exigent l'utilisation de microorganismes contrôlés en laboratoire. Le standard de fosfomycine trométhamine doit fournir les valeurs CMI suivantes pour le test en milieu gélosé contenant 25 mcg/mL de glucose-6-phosphate. **(La méthode de la dilution en bouillon de culture ne doit pas être utilisée):**

<u>Microorganisme</u>	<u>CMI</u> <u>(mcg/mL)</u>
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	32 - 128
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	0.5 - 2
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	2 - 8
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	0.5 - 4

Techniques de diffusion :

Les méthodes qualitatives nécessitant la mesure des diamètres de zone fournissent également une estimation reproductible de la sensibilité de la bactérie aux agents antimicrobiens. Une telle procédure normalisée (NCCLS M2-A5) nécessite l'utilisation des concentrations normalisées en inoculum. Cette procédure utilise un disque en papier imprégné de 200 mcg de fosfomycine et de 50 mcg of glucose-6-phosphate pour tester la sensibilité des microorganismes à la fosfomycine.

Les résultats de laboratoires utilisant le test normalisé de sensibilité sur disque simple doivent être interprétés en fonction des critères suivants :

<u>Diamètre de zone (mm)</u>	<u>Interprétation</u>
≥16	Sensible (S)
13 - 15	Intermédiaire (I)
≤12	Résistant (R)

L'interprétation doit être énoncée comme les résultats indiqués ci-dessus en utilisant des techniques de dilution. L'interprétation des résultats se fonde sur la corrélation entre les diamètres obtenus sur le disque et la concentration minimale inhibitrice de la fosfomycine.

Comme avec les techniques de dilution normalisées, les méthodes de diffusion nécessitent des microorganismes contrôlés en laboratoire qui sont utilisés pour contrôler les aspects techniques des procédures en laboratoire. Pour la technique de diffusion, le disque de fosfomycine de 200 mcg avec 50 mcg/mL de glucose-6-phosphate, dans ces souches de qualité contrôlée en laboratoire, devrait fournir les diamètres de zone suivants:

<u>Microorganisme</u>	<u>Diamètre de zone (mm)</u>
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	22 - 30
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	25 - 33

16 TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de la fosfomycine trométhamine a été établie chez les souris, rats, lapins et les chiens à des doses 100 fois plus élevées que les doses humaines. Les valeurs des DL₅₀ sont présentées dans le Tableau 9.

Tableau 9 - Valeurs des DL₅₀

Animal	Route	DL ₅₀ (mg/kg)	
		Mâle	Femelle
Souris	po	>5000	>5000
	ip	4441	4344
Rat	po	>5000	>5000
	ip	4539	4342
Lapin	po	>2000	>2000
Chien	po	>2000	>2000

Légende: DL₅₀=dose requise pour causer la mort de 50% d'un groupe d'animaux d'essai

Aucun décès n'a été signalé dans les études de toxicité orale aiguë énoncées ci-dessus. La seule découverte inhabituelle notée a été l'anorexie et la diarrhée chez le chien. Dans les études de toxicité suite à l'administration intrapéritonéale, les observations notées une heure suivant l'administration de la dose ont été la piloérection, la blépharoptose et la diarrhée. Ces symptômes sont principalement attribuables à l'inflammation péritonéale causée par hypertonicité de la solution injectée. Aucun changement n'a été noté dans le comportement, le poids corporel ou dans la consommation d'aliments au cours de la période d'observation de 14 jours dans toutes les espèces.

Par voie intrapéritonéale, on observe des décès chez les rongeurs à des doses supérieures à 4000 mg/kg. Ces décès surviennent principalement le premier jour du traitement. Aucun décès n'est signalé après le jour 4.

Toxicité subaiguë

Étude de 4 semaines chez le rat :

La fosfomycine trométhamine a été administrée par gavage une fois par jour à 3 groupes de rats Sprague Dawley (15 mâles, 15 femelles par groupe) à des doses de 200, 800 et 3200 mg/kg/jour pendant 4 semaines. Un groupe a été ajouté à titre de groupe témoin.

Les examens physiques, le poids corporel, la consommation de nourriture, l'ophtalmoscopie, l'hématologie, les analyses d'urine et les observations simples ou histopathologiques n'ont pas révélé d'effets de causalité avec le médicament.

Une hausse du taux de cholestérol associée à la dose a été notée chez les animaux traités; les différences en matière de valeurs étaient plus marquées dans le groupe exposé à une dose élevée. Des augmentations statistiquement significatives du taux de sérum glutamopyruvique transaminase et de légères augmentations des valeurs du sérum glutamo-oxalacétique transaminase ont également été notées dans le groupe recevant la dose de 3200 mg/kg/jour.

Ces modifications suggéraient un effet sur la fonction hépatique. Des augmentations statistiquement significatives du poids relatif et du poids absolu du foie ont été observées chez les animaux exposés à une dose élevée; le poids absolu du foie a légèrement augmenté chez les mâles exposés à une dose élevée.

Selon l'augmentation du taux de cholestérol des groupes recevant une dose de 800 et 3200 mg/kg/jour et de l'augmentation de poids du foie chez les animaux recevant une dose élevée, cette étude établit la concentration sans effet nocif à 200 mg/kg/jour de fosfomycine trométhamine.

Étude de 12 semaines chez le rat :

Dans une autre étude sur le rat, la fosfomycine trométhamine a été administrée quotidiennement par gavage pendant 12 semaines, avec 4 semaines de récupération. Les rats mâles et femelles, dix-huit par groupe de dosage, ont reçu respectivement des doses de 250, 1000 et 4000 mg/kg. La concentration sans effet nocif a été observée à une dose de 1000 mg/kg. Les mâles et femelles du groupe recevant 4 000 mg/kg présentaient une inflammation muqueuse dans l'iléon terminal et le côlon. De plus, les augmentations de poids du foie et du rein se sont avérées marquantes pour les rats mâles et femelles. Chez les femelles, on a observé des augmentations de poids du rein à des doses respectives de 250 et 1000 mg/kg. Aucun décès n'a été associé au médicament. Les effets du traitement n'ont pas persisté au cours de la période de récupération de 4 semaines.

Étude de 4 semaines chez le chien :

Dans le cadre d'une autre étude, la fosfomycine trométhamine a été administrée une fois par jour par gavage à trois groupes de chien Beagle pendant une période de 4 semaines à des doses de 100, 300 et 1000 mg/kg/jour. Chaque groupe était formé de 4 chiens mâles et 4 femelles. Un groupe a été ajouté à titre de groupe témoin.

La survie, les examens physiques et d'ophtalmoscopie, l'hématologie, les analyses d'urine et les observations macroscopiques ou histopathologiques n'ont pas révélé d'effets de causalité avec le médicament.

Le poids corporel des mâles recevant une dose élevée était environ 10 % plus faible que celui du groupe témoin au cours des trois premières semaines et de 8 % plus faible qu'au terme de l'étude. Le poids corporel des femelles recevant la dose de 300 mg/kg/jour était de 8 à 10 % plus faible que le celui du groupe témoin et les femelles recevant une dose de 1000

mg/kg/jour était de 11 à 14 % plus faible. Les effets sur le poids corporel étaient, en général, plus marqués au cours de la première partie de l'étude et semblent s'atténuer avec le temps.

Au terme de l'étude, on a observé une augmentation statistiquement significative de l'aspartate aminotransférase, comparativement aux valeurs du groupe témoin, chez les chiens exposés à une dose élevée.

Les poids absolu et relatif des testicules des mâles exposés à une dose élevée étaient respectivement légèrement ou statistiquement plus faibles que ceux du groupe témoin. Selon les effets exercés sur le poids des femelles exposées à une dose de 300 mg/kg/jour, la concentration sans effet nocif établie par cette étude est de 100 mg/kg/jour de fosfomycine trométhamine.

Toxicité chronique

Étude de 26 semaines chez le chien :

La fosfomycine trométhamine a été administrée quotidiennement par gavage à des chiens à des doses de 100, 300 et 1000 mg/kg pendant 26 semaines, avec une période de récupération de 6 semaines.

On a observé une diarrhée chez le groupe d'animaux exposés à une dose élevée au cours des quatre premières semaines de traitement, qui s'est résorbée à mesure que l'étude progressait. Aucun décès n'a été signalé.

Pour l'ensemble des dosages évalués, l'apparence externe des animaux, la consommation de nourriture, l'hématologie, la chimie du sang, l'analyse d'urine et les résultats de l'ECG n'ont révélé aucune modification attribuable à aucun médicament testé. Une autopsie macroscopique et des examens histopathologiques n'ont pas révélé de différence entre le groupe traité et le groupe témoin.

Cancérogénicité :

Des études de cancérogénicité à long terme chez les rongeurs n'ont pas été menées, puisque MONUROL (fosfomycine trométhamine) est destiné à être administré en une seule dose chez les humains.

Mutagénicité :

Un test d'Ames in vitro a été réalisé en utilisant la fosfomycine trométhamine dans un système de Salmonella typhimurium (souches TA-98, TA-100, TA-1535, TA-1537 et TA-1538). Les résultats ont démontré que la fosfomycine trométhamine n'a pas provoqué une augmentation du nombre de réversions dans les souches de Salmonella.

De plus, dans le cadre d'un essai de réversion bactériologique in vitro, la fosfomycine trométhamine s'est avérée non mutagène. Aucune génotoxicité n'a été démontrée au cours des essais in vitro utilisant des lymphocytes humains cultivés, des cellules V79 du hamster chinois ou dans le test in vivo du micronoyau de souris.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Étude sur la fertilité

Au cours d'une étude sur la fertilité, des rats Sprague Dawley ont reçu une dose de fosfomycine trométhamine par gavage à des doses de 0, 250, 500 et 1000 mg/kg/jour. Les groupes traités étaient formés de 24 mâles par dose et 24 femelles par dose. Chez les mâles, la dose était administrée une fois par jour commençant à la puberté et ce pour 63 jours avant l'accouplement et tout au long de la cohabitation. Les femelles ont reçu une dose quotidienne pendant une période minimale de 14 jours avant l'accouplement, tout au long des 14 jours de la cohabitation et jusqu'au jour 7 post-coïtum.

Les seuls effets secondaires observés ont été la diarrhée chez les mâles au cours des quatre premières semaines du traitement et une réduction de l'apport en nourriture chez les mâles exposés à des doses 500 et 1000 mg/kg/jour au cours des quatre premiers jours du traitement. Le traitement n'a pas affecté négativement la spermatogénèse ou la capacité reproductrice des rats mâles, ni n'a affecté négativement l'ovogenèse, la régularité du cycle œstral ou la fertilité et la gestation des rates.

Études de tératogénicité

Étude chez le rat :

Dans une étude tératogénicité, la fosfomycine trométhamine a été administrée par gavage à 4 groupes de rates Sprague Dawley à des doses de 0, 250, 500 et 1000 mg/kg/jour. Le dosage a été effectué à partir du jour 6 de la gestation tout au long de la gestation jusqu'au jour 15. La viabilité, taille et poids des portées dans les groupes traités étaient comparables à ceux du groupe témoin, à l'exception d'une portée du groupe exposé à une dose de 250 mg/kg/jour pour laquelle on a observé des fœtus difficilement viables et au poids inférieur à la normale.

À des doses élevées de 1000 mg/kg/jour, comparables à environ 20 fois la dose normale pour l'être humain, les traitements n'ont pas produit d'effets tératogéniques et les portées ayant été menées à terme se sont développées normalement au cours de la période de lactation. La concentration sans effet nocif (CSEN) maternel et fœtal est établie à 1000 mg/kg/jour.

Étude chez le lapin :

Dans une étude tératologique sur le lapin, la fosfomycine trométhamine a été administrée par gavage à quatre groupes à des doses de 100, 200 et 400 mg/kg/jour. Ces lapins étaient divisés après l'accouplement en quatre groupes de 14-15 lapins, qui ont reçu une dose aux jours 6 à 16 de gestation et sacrifiés au jour 28 de la gestation. On a observé le décès de six lapines tout au long de la gestation : deux (1 à 100 mg/kg, 1 à 400 mg/kg) des suites d'une mauvaise procédure de gavage et quatre (1 témoin, 1 à 100 mg/kg et 2 à 400 mg/kg) sont décédées après quelques jours d'anorexie; la cause du décès n'était pas claire pendant la nécropsie. On a observé une diarrhée dans tous les groupes. Un animal a présenté un méléna et une autre du groupe ayant reçu une dose de 400 mg/kg/jour a présenté des selles mucoïdes.

Le traitement n'a pas affecté négativement le cours normal de la gestation, à l'exception d'une femelle exposée à une dose de 100 mg/kg/jour qui a avorté le jour 28 de la gestation et expulsé des morts nés à différents stades de la résorption. Le traitement n'a pas affecté

négalement le développement des fœtus viables et les examens externe, viscéral et squelettique des fœtus n'ont pas révélé de malformations ou d'anomalies mineures associées au médicament. Il y a eu une possible augmentation de la résorption à des doses moyennes et élevées. Ces toxicités ont été jugées attribuables à la sensibilité bien connue du lapin aux changements de la microflore intestinale causés par l'administration d'antibiotique.

Étude périnatale et postnatale

La fosfomycine trométhamine a été administrée par gavage une fois par jour à des groupes de 20 femelles gravides, respectivement à des doses de 250, 500 et 1000 mg/kg/jour. Le dosage a été effectué le jour 6 de la gestation jusqu'au jour 21 de lactation. L'observation de la génération F1 a démontré une morphologie et un développement psychomoteur normaux dans tous les groupes. La fertilité, la gestation et la parturition de la génération F1 étaient également normales dans tous les groupes. Le taux de survie et la croissance physique postnatale étaient normaux dans tous les groupes de la génération F2 de la colonie de rats utilisés dans cette étude. La concentration sans effet nocif (CSEN) maternel et fœtal est établie à 1000 mg/kg/jour.

Étude de transfert placentaire

Dans une étude de transfert placentaire, les rates (mères) ont reçu une dose orale administrée par gavage de 50 mg/kg/jour soit le jour de gestation (JG) 14 ou 19. Toutes les 2, 4, 6 et 24 heures, des échantillons de foie, rein, plasma et placenta ont été prélevés sur les mères, et des échantillons de tissus embryonnaires, des embryons groupés et du liquide amniotique ont été prélevés sur les fœtus. Les résultats de l'étude ont démontré une concentration de fosfomycine inférieure aux limites de quantification dans le plasma et le tissu maternel au JG 14 à 24 heures. Des niveaux détectables ont été observés dans le plasma, le rein et le placenta chez les mères exposées à une dose le JG 19. En ce qui concerne les fœtus, une accumulation maximale de fosfomycine dans le liquide amniotique survient entre 4 et 6 heures post-doses et au JG 19, la fosfomycine n'a été détectée que dans le liquide amniotique. Des résultats concluants ont démontré que la fosfomycine traverse facilement le placenta et que le rein fœtal a été le principal site d'accumulation de fosfomycine. Le rapport d'exposition moyen fœtus-mère se situe à 0,65.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **MONUROL**^{MD}

Poudre de fosfomycine pour solution

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre MONUROL et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de MONUROL.

Pourquoi MONUROL est-il utilisé?

MONUROL est un antibiotique utilisé chez les femmes adultes pour traiter les infections urinaires (de la vessie).

Les antibiotiques comme MONUROL sont utilisés seulement pour traiter les infections bactériennes. Ils ne sont pas efficaces contre les infections virales. Prenez MONUROL exactement tel qu'indiqué. L'utilisation abusive ou inappropriée du MONUROL peut favoriser la croissance de bactéries qui ne seront pas détruites par MONUROL (résistance), ce qui signifie que ce médicament pourrait ne pas fonctionner pour vous dans le futur. Ne partagez pas votre médicament.

Comment MONUROL agit-il?

MONUROL est un antibiotique qui détruit les bactéries causant l'infection. MONUROL commence à détruire les bactéries quelques heures après son ingestion. L'irritation de la vessie occasionnée par les bactéries et les symptômes que vous pourriez éprouver peuvent durer pendant une courte période suite à la mort des bactéries.

Quels sont les ingrédients dans MONUROL?

Ingrédients médicinaux : fosfomycine trométhamine (équivalent à 3g de fosfomycine)

Ingrédients non médicinaux : arômes de mandarine et d'orange (contiennent des sulfites), saccharine, sucrose

MONUROL est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Sachet à dose unique : 3 g de poudre

Ne prenez pas MONUROL si :

- vous êtes allergique (hypersensible) à la fosfomycine ou à n'importe quel ingrédient contenu dans la formulation (voir Quels sont les ingrédients de MONUROL?)

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MONUROL, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez des problèmes de reins ou si vous êtes sous hémodialyse;
- avez une intolérance à certains sucres car MONUROL contient du sucrose;

- êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- allaitez ou prévoyez d'allaiter. Monurol peut se retrouver dans le lait maternel.

Autres mises en garde à connaître :

MONUROL n'est pas lié à la pénicilline ni aux autres antibiotiques qui causent les réactions allergiques les plus courantes. Si vous avez des antécédents d'allergie aux antibiotiques, parlez-en avec votre professionnel de la santé avant de prendre MONUROL. Des réactions allergiques ont été rapportées lors de l'utilisation de MONUROL. Ne prenez pas MONUROL si vous avez déjà eu des réactions allergiques à ce médicament.

MONUROL contient des sulfites. Dans de rares cas, les sulfites peuvent causer des réactions allergiques sévères ainsi que des problèmes sévères de respiration. Si vous développez les symptômes d'une réaction allergique sévère, comme l'enflure des lèvres, de la gorge et/ou de la langue, difficulté à respirer, état de choc, réduction du rythme cardiaque, éruption cutanée ou urticaire, après avoir pris MONUROL, obtenez de l'aide médicale immédiatement.

Conduire un véhicule ou utiliser une machine : Des vertiges ont été rapportés par certaines patientes lors de l'utilisation de MONUROL, ce qui peut affecter votre capacité à conduire et à utiliser des machines. Vous ne devez pas conduire ou utiliser des machines avant que vous sachiez comment vous répondez à MONUROL.

Informez votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, incluant les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec MONUROL:

- probénécide pour le traitement de la goutte
- chlorhydrate de métoprolol pour le traitement de problèmes digestifs

Comment prendre MONUROL:

1. Il est recommandé de prendre MONUROL à jeun ou au moins 2 à 3 heures après un repas.
2. Videz le contenu du sachet MONUROL dans environ 125 mL (½ tasse) d'eau froide et remuez pour dissoudre.
3. Prenez le médicament immédiatement après sa dissolution dans l'eau. Assurez-vous de boire tout le contenu du verre.

Dose habituelle :

Un sachet de MONUROL constitue une thérapie complète pour traiter votre infection urinaire. Les bactéries de la vessie sont détruites pendant la période de trois jours au cours de laquelle MONUROL est éliminé dans l'urine. Vous devriez ressentir un soulagement complet ou constater l'amélioration de vos symptômes d'ici 2 à 3 jours. Si vos symptômes ne se sont pas améliorés au quatrième jour, ou si vous souffrez d'infections répétées (récurrentes), communiquez avec votre professionnel de la santé.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MONUROL, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des

urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou de symptômes.

Dose oubliée :

Le traitement de MONUROL est une dose unique. Si vous avez oublié de prendre votre dose, prenez-la à jeun ou au moins 2 à 3 heures après votre prochain repas.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MONUROL?

En prenant MONUROL, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles incluent :

- douleur abdominale, nausées, maux d'estomac
- douleur au dos
- diarrhée
- étourdissements
- maux de tête
- nez qui coule
- éruption cutanée
- infection vaginale
- faiblesse

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réaction allergique sévère : enflure des lèvres, de la gorge et/ou de la langue, difficulté à respirer, état de choc, réduction du rythme cardiaque, éruption cutanée ou urticaire			√
Colite au <i>Clostridium difficile</i> (inflammation de l'intestin) : diarrhée persistante ou de nature grave (sanglante ou liquide) avec ou sans fièvre et des douleurs abdominales		√	

Si vous avez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui n'est pas répertorié ci-haut ou qui devient suffisamment grave pour interférer avec vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez entre 15°C et 30°C. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de MONUROL:

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est peut être obtenu sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), sur le site Web du fabricant (<https://knighttx.com>), par courriel à l'adresse medinfo@knighttx.com, ou en téléphonant au 1-844-483-5636.

Le dépliant a été rédigé par Thérapeutique Knight inc.

Dernière révision : Le 1 avril 2026

MONUROL^{MD} est une marque déposée de Zambon S.p.A.