

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

PrIVOZFO^{MC}

Fosfomycine pour injection

Poudre pour solution, 2 g/flacon, 4 g/flacon et 8 g/flacon de fosfomycine (sous forme de fosfomycine sodique), pour administration intraveineuse

Antibiotique

Code ATC : J01XX01

Verity Pharmaceuticals Inc.
2560, boul. Matheson Est, local 220
Mississauga (Ontario)
L4W 4Y9
www.veritypharma.com

Date de l'autorisation initiale :
01 mai 2019
Date de révision :
18 octobre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 256308

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

INDICATIONS (1)	10/2022
ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	10/2022
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION (4)	10/2022
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10/2022

TABLE DES MATIÈRES

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	6
4.3 Reconstitution.....	8
4.4 Administration	9
4.5 Dose oubliée	10
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	11
7.1 Populations particulières	14
7.1.1 Femmes enceintes	14
7.1.2 Femmes qui allaitent	14
7.1.3 Enfants	14
7.1.4 Personnes âgées	14

8	EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	14
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques : enfants	15
8.3	Effets indésirables observés après la mise en marché	15
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	16
9.1	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	16
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
10.1	Mode d'action	17
10.2	Pharmacodynamie	17
10.3	Pharmacocinétique	17
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	20
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	20
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	20
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	20
14	MICROBIOLOGIE.....	21
15	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	23
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	25

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

IVOZFO^{MC} (fosfomycine pour injection) est indiqué pour le traitement des infections ci-dessous chez les adultes et les enfants, y compris les nouveau-nés :

- Méningite bactérienne;
- Infection des os et des articulations;
- Infections intra-abdominales compliquées;
- Infections compliquées de la peau et des tissus mous;
- Infections compliquées des voies urinaires;
- Pneumonie nosocomiale, y compris pneumonie liée à l'utilisation d'un respirateur;
- Endocardite infectieuse;
- Bactériémie qui survient en association avec l'une des infections énumérées ci-dessus ou dont on soupçonne qu'elle y est associée.

IVOZFO^{MC} ne doit être utilisé que lorsqu'il est jugé inapproprié d'utiliser des agents antibactériens qui sont couramment recommandés pour le traitement initial des infections énumérées ci-dessus, ou lorsque ces autres agents antibactériens n'ont pas démontré leur efficacité (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Limites des données cliniques](#)).

En règle générale, la fosfomycine doit être utilisée en association avec d'autres antibactériens (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/résistance](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Association avec d'autres antibiotiques](#)). Les directives de traitement clinique pertinentes peuvent être consultées pour déterminer l'association de médicament la plus appropriée à utiliser avec la fosfomycine.

Pour réduire le développement de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité d'IVOZFO^{MC} et des autres médicaments antibactériens, IVOZFO^{MC} ne doit être utilisé que pour traiter des infections dont il est prouvé ou fortement soupçonné qu'elles sont causées par des bactéries sensibles. Lorsqu'on a accès à des résultats de culture et de tests de sensibilité, ils doivent être pris en compte lors de la sélection ou de la modification d'un traitement antibactérien. En l'absence de telles données, les schémas locaux d'épidémiologie et de susceptibilité peuvent contribuer à la sélection empirique du traitement.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données présentées pour examen à Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'IVOZFO^{MC} (fosfomycine pour injection) dans la population pédiatrique ont été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients est autorisée par Santé Canada (voir la section [1 INDICATIONS](#)).

Enfants < 12 ans (< 40 kg) : Consulter les directives posologiques précises à la section [4.2 Dose recommandée et adaptation posologique](#). L'innocuité et l'efficacité de la fosfomycine chez les

nouveau-nés et les enfants atteints d'insuffisance rénale n'ont pas fait l'objet d'essais cliniques (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#))

Adolescents (âgés de 12 à 17 ans et > 40 kg de poids corporel) : Les doses recommandées pour les adultes doivent être utilisées chez les patients adolescents (âgés de 12 à 17 ans) (voir la section [4.2 Dose recommandée et adaptation posologique](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Aucune différence n'a été notée en matière d'efficacité ou de tolérance au médicament chez les patients âgés de plus de 65 ans, comparativement aux patients âgés de moins de 65 ans. La prudence est de rigueur lorsqu'on envisage d'utiliser des doses qui se situent dans la limite supérieure de la gamme posologique recommandée (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; Fonction rénale](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

IVOZFO^{MC} (fosfomycine pour injection) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce produit, à un des ingrédients de la préparation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET LES PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Un risque de surcharge en sodium est associé à l'utilisation d'IVOZFO (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).
- Il faut être particulièrement prudent lorsqu'on prescrit un schéma thérapeutique à dose élevée d'IVOZFO (plus de 16 g/jour) en raison de la quantité limitée de données sur l'innocuité (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).
- Un risque de déséquilibre des électrolytes plasmatiques est associé à l'utilisation d'IVOZFO (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

La dose quotidienne d'IVOZFO^{MC} (fosfomycine pour injection) est déterminée selon l'indication, la gravité et le siège de l'infection, la sensibilité de l'agent pathogène ou des agents pathogènes à IVOZFO^{MC}, ainsi que selon la fonction rénale. Chez les enfants, elle est également déterminée en fonction de l'âge et du poids corporel.

Une alimentation à faible teneur en sodium est recommandée pendant le traitement. En raison du risque d'hypokaliémie, résultant d'une charge sodique élevée, un supplément de potassium peut être nécessaire (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Adultes et adolescents de 12 ans ou plus (> 40 kg) :

La fosfomycine est principalement excrétée sous forme inchangée par les reins. Les directives posologiques générales pour les adultes et les adolescents dont la clairance de la créatinine est estimée être > 80 ml/min sont fournies dans le tableau 1.

Tableau 1. Directives posologiques générales pour les adultes et les adolescents selon l'indication

Indication	Dose quotidienne
Méningite bactérienne	De 16 à 24 g* en 3 ou 4 doses fractionnées
Infection des os et des articulations	De 12 à 24 g* en 2 ou 3 doses fractionnées
Infections intra-abdominales compliquées	
Infections compliquées de la peau et des tissus mous	
Infection compliquées des voies urinaires	
Pneumonie nosocomiale, y compris pneumonie liée à l'utilisation d'un respirateur	
Endocardite infectieuse	
Bactériémie qui survient en association avec l'une des infections énumérées ci-dessus ou dont on soupçonne qu'elle y est associée	

* Le schéma posologique à forte dose (> 16 g/jour en trois doses fractionnées) doit être utilisé dans les infections graves, en particulier si l'on sait ou l'on soupçonne qu'elles sont causées par des bactéries moins sensibles (voir la section 15 [MICROBIOLOGIE](#)).

Les doses individuelles ne doivent pas dépasser 8 g.

Les données concernant l'innocuité sont limitées, en particulier pour les doses supérieures à 16 g/jour. Il est conseillé d'user de prudence lorsqu'on prescrit de telles doses.

Insuffisance rénale

Posologie dans les cas d'insuffisance rénale : Les recommandations posologiques pour les patients adultes ou adolescents atteints d'insuffisance rénale sont fondées sur une modélisation pharmacocinétique et des données cliniques limitées; l'innocuité et l'efficacité n'ont pas encore été évaluées dans des essais cliniques.

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine estimée se situe entre 40 et 80 ml/min. La prudence est toutefois de rigueur dans ces cas, en particulier si l'on envisage une dose se trouvant dans la limite supérieure de la plage posologique recommandée.

Chez les patients dont la fonction rénale est altérée à un degré accru, la dose d'IVOZFO^{MC} doit être ajustée en fonction du degré d'insuffisance rénale.

Il faut ajuster la dose en fonction de la valeur de la clairance de la créatinine.

Tableau 2. Posologie chez les patients adultes et adolescents dont la fonction rénale est altérée

CL _{cr} du patient	CL _{cr} du patient/CL _{cr} normale (120 ml/min)	Posologie quotidienne recommandée*
40 ml/min	0,333	70 % (en 2 ou 3 doses fractionnées)
30 ml/min	0,250	60 % (en 2 ou 3 doses fractionnées)
20 ml/min	0,167	40 % (en 2 ou 3 doses fractionnées)
10 ml/min	0,083	20 % (en 1 ou 2 doses fractionnées)

*La dose est exprimée en proportion de la dose qui aurait été jugée appropriée si la fonction rénale du patient était normale, telle que calculée selon la formule de Cockcroft-Gault.

La première dose doit être augmentée de 100 % (dose de charge), mais ne doit pas dépasser 8 g.

Posologie chez les patients sous traitement de suppléance rénale : Les patients en dialyse intermittente chronique (toutes les 48 heures) devraient recevoir 2 g d'IVOZFO^{MC} à la fin de chaque séance de dialyse.

Au cours de l'hémodiafiltration veino-veineuse continue (HFVVC post-dilution), IVOZFO^{MC} est efficacement éliminé. Chez les patients en HFVVC post-dilution, aucun ajustement posologique n'est requis (voir la section [10.3 PHARMACOCINÉTIQUE, Insuffisance rénale](#)).

Insuffisance hépatique

Il n'existe aucune donnée indiquant qu'un ajustement de la dose est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Patients âgés (> 65 ans)

Les doses recommandées pour les adultes sont aussi celles qu'il convient d'utiliser chez les patients âgés. La prudence est de rigueur lorsqu'on envisage d'utiliser des doses qui se situent dans la limite supérieure de la gamme posologique recommandée (voir *Posologie dans les cas d'insuffisance rénale* plus haut).

Nouveau-nés, nourrissons et enfants de moins de 12 ans (< 40 kg) :

Les recommandations posologiques se fondent sur une quantité très limitée de données. La fosfomycine est principalement excrétée sous forme inchangée par les reins.

La posologie d'IVOZFO^{MC} chez les enfants doit se fonder sur l'âge et le poids corporel (p.c.) :

Tableau 3. Directives posologiques générales pour les enfants de moins de 12 ans (< 40 kg)

Âge/poids	Dose quotidienne
Nouveau-nés avant terme (âge ^a < 40 semaines)	100 mg/kg de p.c. en 2 doses fractionnées
Nouveau-nés (âge ^a de 40 à 44 semaines)	200 mg/kg de p.c. en 3 doses fractionnées

Tableau 3. Directives posologiques générales pour les enfants de moins de 12 ans (< 40 kg)

Âge/poids	Dose quotidienne
Nourrissons de 1 à 12 mois (jusqu'à 10 kg de p.c.)	De 200 à 300 ^b mg/kg de p.c. en 3 doses fractionnées
Nourrissons et enfants de 1 à 12 ans (de 10 à 40 kg de p.c.)	De 200 à 400 ^b mg/kg de p.c. en 3 ou 4 doses fractionnées

^a Somme de l'âge gestationnel à la naissance et de l'âge postnatal.

^b Le schéma posologique à forte dose (> 300 mg/kg/jour) peut être envisagé dans les cas d'infection grave et/ou d'infection gravissime (telles que la méningite), en particulier si l'on sait ou l'on soupçonne qu'elle est causée par des microorganismes à sensibilité modérée (voir la section [15 MICROBIOLOGIE](#)).

Insuffisance rénale

Aucune recommandation posologique ne peut être faite pour les enfants atteints d'insuffisance rénale en raison d'un manque de données pharmacocinétiques humaines.

Insuffisance hépatique

Il n'existe aucune donnée indiquant qu'un ajustement de la dose est requis chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Obésité :

Chez les patients ayant un IMC > 38 kg/m², le recours à un schéma thérapeutique à dose accrue (16-24 g/jour) pourrait être nécessaire, selon le site et la gravité de l'infection.

4.3 Reconstitution

Préparation de la solution pour perfusion

IVOZFO^{MC} (fosfomycine pour injection) doit être reconstitué et dilué avant l'administration. Utiliser du dextrose à 5 % dans de l'eau (D5W) pour la reconstitution de la poudre. On ne recommande pas d'utiliser les solutions contenant du chlorure de sodium pour la reconstitution d'IVOZFO^{MC} en raison de leur charge additionnelle en sodium (voir les sections [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Reconstitution

Agiter le flacon avant la reconstitution pour en défaire la poudre. Reconstituer le contenu du flacon de 2 grammes dans 10 ml de diluant. Reconstituer le contenu du flacon de 4 grammes dans 20 ml de diluant. Reconstituer le contenu du flacon de 8 grammes dans 40 ml de diluant. Agiter jusqu'à dissolution complète. La dissolution de la poudre provoque un léger réchauffement. Il faut s'assurer visuellement que la poudre est complètement dissoute.

Attention : Cette solution intermédiaire n'est pas destinée à la perfusion directe. Aspirer complètement la solution du flacon d'origine. Après la reconstitution du produit dans le D5W, procéder immédiatement à sa dilution (voir ci-dessous). Si le produit reconstitué n'est pas utilisé immédiatement, il doit être protégé de la lumière et conservé à une température de 2 à 8 °C dans le flacon pendant une période maximale de 48 heures.

Dilution

Pour une dose de **2 grammes**, transférer le contenu reconstitué du flacon de 2 grammes dans un sac de PVC pour D5W (dextrose à 5 % dans de l'eau) contenant 50 ml de D5W afin d'obtenir un volume total de 60 ml.

Pour une dose de **4 grammes**, transférer le contenu reconstitué du flacon de 4 grammes dans un sac de PVC pour D5W (dextrose à 5 % dans de l'eau) contenant 100 ml de D5W afin d'obtenir un volume total de 120 ml.

Pour une dose de **8 grammes**, transférer le contenu reconstitué du flacon de 8 grammes dans un sac de PVC pour D5W (dextrose à 5 % dans de l'eau) contenant 250 ml de D5W afin d'obtenir un volume total de 290 ml.

Le produit dilué doit être utilisé immédiatement. Si le produit dilué n'est pas utilisé immédiatement, il doit être protégé de la lumière et conservé à une température de 2 à 8 °C, ou de 25 °C dans le sac de PVC, pendant une période maximale de 48 heures.

Le produit reconstitué doit être protégé de la lumière.

Tableau 4. Reconstitution

Format du flacon	Volume de diluant à ajouter dans le flacon	Volume de la solution finale	Durée de perfusion (minutes)
2 g	10 ml	60 ml D5W	15
4 g	20 ml	120 ml D5W	30
8 g	40 ml	290 ml D5W	60

La concentration de la solution finale ne doit pas dépasser 40 mg/ml.

La solution pour perfusion obtenue est limpide et incolore à légèrement jaunâtre.

Vérifier visuellement que le produit ne présente pas de particules ou d'altération de la couleur avant l'administration. NE PAS utiliser le produit si la solution semble trouble ou contient des particules. Jeter la portion inutilisée.

Vérifier la présence de petites fuites dans le contenant avant l'emploi en pressant le sac fermement; s'assurer que l'étanchéité est intacte. Si des fuites sont notées, jeter la solution, car la stérilité de celle-ci pourrait être compromise.

Incompatibilités

Bien qu'aucune incompatibilité chimiopharmaceutique n'ait été décelée, les solutions de fosfomycine ne doivent pas être mélangées avec d'autres préparations parentérales.

4.4 Administration

Mode d'administration

IVOZFO^{MC} (fosfomycine pour injection) est réservé à l'administration par voie intraveineuse. La durée de la perfusion doit être d'au moins 15 minutes pour une dose de 2 grammes, de 30 minutes pour une

dose de 4 grammes et de 60 minutes pour une dose de 8 grammes. Des rapports isolés dans les publications médicales indiquent que le prolongement de la perfusion jusqu'à 4 heures pourrait réduire le risque d'hypokaliémie. Chez les patients présentant un risque élevé d'hypokaliémie, une perfusion prolongée (jusqu'à 4 heures pour les doses de 4 g et de 8 g) ou une réduction de la dose individuelle (à une fréquence d'administration accrue) peut être envisagée.

Utiliser uniquement des solutions limpides.

Comme des effets nocifs peuvent résulter d'une administration intra-artérielle accidentelle d'IVOZFO, il est essentiel de s'assurer qu'IVOZFO^{MC} est uniquement administré dans une veine.

Durée du traitement

La durée du traitement doit tenir compte du type d'infection, de la gravité de l'infection et de la réponse clinique du patient. Les directives thérapeutiques pertinentes doivent être respectées lors de la détermination de la durée du traitement.

4.5 Dose oubliée

Si une dose est oubliée, elle doit être administrée le plus tôt possible. Toutefois, si l'intervalle avant la prochaine dose est de moins de deux heures, n'administrer aucune dose additionnelle, mais veiller à reprendre le schéma posologique usuel.

5 SURDOSAGE

L'expérience concernant les surdoses avec IVOZFO^{MC} (fosfomycine pour injection) est limitée. Des cas d'hypotonie, de somnolence, de perturbations électrolytiques (y compris des cas d'hypernatrémie, d'hypokaliémie et d'hypophosphatémie), de thrombocytopénie et d'hypoprothrombinémie ont été signalés à la suite de l'administration parentérale de fosfomycine. Dans le cas d'un surdosage, il faut surveiller l'état du patient (notamment le taux des électrolytes plasmatiques/sériques) et instaurer un traitement symptomatique d'appoint. La réhydratation est recommandée pour favoriser l'élimination urinaire du médicament. La fosfomycine est éliminée efficacement de l'organisme par l'hémodialyse, sa demi-vie d'élimination moyenne étant d'environ 4 heures.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 5. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicamenteux
Intraveineuse	Poudre pour solution; 2 g, 4 g et 8 g	Acide succinique

Chaque flacon de 2,69 g de poudre contient 2,64 g de fosfomycine sodique, soit 2 g de fosfomycine et 0,64 g de sodium.

Chaque flacon de 5,38 g de poudre contient 5,28 g de fosfomycine sodique, soit 4 g de fosfomycine et

1,28 g de sodium.

Chaque flacon de 10,76 g de poudre contient 10,56 g de fosfomycine sodique, soit 8 g de fosfomycine et 2,56 g de sodium.

IVOZFO^{MC} (fosfomycine pour injection) est présenté dans des flacons en verre de type I munis d'un bouchon en caoutchouc (bromobutyle) et d'une capsule amovible qui contiennent respectivement 2 g (flacon de 30 ml), 4 g (flacon de 30 ml) ou 8 g (flacon de 50 ml) de fosfomycine, chacune de ces concentrations étant conditionnée en boîtes de 10 flacons.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consulter la section [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)

Généralités

Limites des données cliniques

Il est recommandé de choisir la fosfomycine pour traiter les infections indiquées uniquement lorsque l'utilisation des agents antibactériens couramment recommandés pour le traitement initial de ces infections est jugée inappropriée.

La quantité de données cliniques à l'appui de l'utilisation de la fosfomycine par voie intraveineuse dans le traitement de certaines des infections indiquées est limitée en raison de l'absence d'études cliniques comparatives randomisées adéquates. De plus, malgré l'utilisation de divers schémas posologiques, les données tirées d'études cliniques n'ont pas permis de valider fortement l'utilisation d'un schéma unique d'administration intraveineuse.

Appareil cardiovasculaire

Risque de surcharge en sodium

Un (1) gramme d'IVOZFO^{MC} (fosfomycine pour injection) (équivalant à 1,32 g de fosfomycine sodique) contient 14 mmol (320 mg) de sodium, ce qui équivaut à 16 % de l'apport alimentaire quotidien maximum recommandé par l'OMS, qui est de 2 g de sodium pour un adulte.

En raison de la charge additionnelle en sodium, le risque d'hypernatrémie et de surcharge liquidienne doit être évalué avant le début du traitement. Il faut utiliser IVOZFO^{MC} avec prudence chez les patients présentant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive ou d'un trouble comorbide sous-jacent, tel que syndrome néphrotique, cirrhose hépatique, hypertension, hyperaldostérionisme, hypernatrémie, œdème pulmonaire ou hypoalbuminémie, et chez les nouveau-nés sous régime restreint en sodium. Une alimentation à faible teneur en sodium est recommandée pendant le traitement.

Une charge élevée en sodium peut également entraîner une diminution du taux de potassium dans le sérum ou le plasma (c.-à-d. une hypokaliémie), ce qui peut nécessiter une supplémentation.

L'hypokaliémie peut entraîner divers symptômes tels que faiblesse, fatigue ou œdème et/ou fasciculations musculaires. Les formes graves peuvent causer une hyporéflexie et une arythmie cardiaque. L'hypernatrémie peut être liée à une hypertension et à des signes de surcharge liquidienne, tels qu'un œdème (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

L'action des glycosides cardiaques peut être potentialisée par une carence en potassium.

Appareil gastro-intestinal

Maladie associée à *Clostridium difficile*

Des cas de maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec l'emploi de bon nombre d'antibiotiques, y compris IVOZFO^{MC} (voir la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les MACD sont de gravité variable, pouvant aller d'une légère diarrhée à une colite mortelle. C'est pourquoi il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de syndrome colectasique ou de perforation du côlon après avoir reçu un antibiotique. Des cas de MACD ont été signalés plus de 2 mois après l'arrêt du traitement antibiotique.

Les antibiotiques peuvent altérer la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B, qui contribuent à l'apparition de la MACD. La MACD peut être une cause de morbidité et de mortalité importantes. La MACD peut être réfractaire au traitement antimicrobien.

En cas de MACD présumée ou confirmée, on doit instaurer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas bénins de MACD répondent généralement bien à un simple arrêt du traitement antibiotique non dirigé contre *C. difficile*. Dans les cas modérés ou graves, on doit envisager l'administration de liquides, d'électrolytes et d'un supplément protéique, ainsi qu'une antibiothérapie dont l'efficacité clinique contre *C. difficile* est reconnue. Selon le tableau clinique, on doit procéder à une évaluation chirurgicale, car une intervention chirurgicale peut être nécessaire dans certains cas graves.

Réactions hématologiques (y compris agranulocytose)

Des réactions hématologiques, notamment une neutropénie ou une agranulocytose, se sont produites chez des patients recevant de la fosfomycine par voie intraveineuse (voir la section [8.3 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). C'est pourquoi la numération leucocytaire doit être surveillée périodiquement et, en cas d'apparition d'une réaction de ce type, un traitement médical adéquat doit être instauré.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Des cas de lésion hépatique, habituellement réversible à l'arrêt du traitement, ont été observés avec l'emploi de la fosfomycine, y compris des cas d'hépatite. Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique puisque les paramètres pharmacocinétiques de la fosfomycine ne sont pas altérés dans ce groupe de patients.

Les patients atteints de cirrhose hépatique doivent faire l'objet d'un suivi étroit pour déceler toute surcharge sodique.

Système immunitaire

Des réactions aiguës d'hypersensibilité potentiellement mortelles (choc anaphylactique) peuvent se produire dans de très rares cas. Au moindre signe de telles réactions (notamment transpiration, nausées, cyanose), il faut interrompre immédiatement la perfusion d'IVOZFO^{MC} (fosfomycine pour injection). La tubulure intraveineuse doit être laissée en place. Selon la situation clinique, il pourrait être nécessaire d'instaurer les traitements d'urgence qui s'imposent.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Un flacon de 2 g d'IVOZFO^{MC} contient 28 mmol (640 mg) de sodium, un flacon de 4 g d'IVOZFO^{MC} contient 56 mmol (1 280 mg) de sodium et un flacon de 8 g d'IVOZFO^{MC} contient 111 mmol (2 560 mg)

de sodium.

Une forte charge de sodium associée à l'utilisation d'IVOZFO^{MC} peut entraîner une diminution du taux de potassium dans le sérum ou le plasma. Les électrolytes sériques (en particulier le sodium, le potassium et le phosphate) et le bilan hydrique doivent être surveillés régulièrement pendant le traitement, en particulier lors de l'utilisation d'un schéma thérapeutique à dose élevée (> 16 g/jour chez les adultes; > 300 mg/kg/jour chez les enfants) et pour toutes les doses chez les nouveau-nés et les prématurés en raison de l'excrétion rénale variable du sodium (voir les sections [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Système rénal

Chez les patients dont la fonction rénale est altérée, la posologie doit être ajustée en fonction du degré d'insuffisance rénale (voir la section [4.2 DOSE RECOMMANDÉE ET ADAPTATION POSOLOGIQUE, Insuffisance rénale](#)).

La fosfomycine est principalement excrétée sous forme inchangée par les reins. Dans les cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine ≤ 40 ml/min), l'élimination d'IVOZFO^{MC} (fosfomycine pour injection) est considérablement ralentie (Voir la section [Posologie dans les cas d'insuffisance rénale](#)).

Les données sur la clairance de la fosfomycine par hémodiafiltration veino-veineuse continue sont très limitées et la clairance de la fosfomycine peut être importante. Les patients sous traitement de suppléance rénale doivent être étroitement surveillés afin de vérifier l'efficacité clinique du traitement et l'apparition d'effets indésirables.

Santé de la reproduction

Fertilité

À ce jour, chez l'être humain, aucune réduction de la fertilité après un traitement avec la fosfomycine n'a été signalée. Chez des rats mâles et femelles, une réduction de la fertilité a été observée après l'administration par voie orale de la fosfomycine à des doses supratherapeutiques (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Sensibilité/résistance

Développement de bactéries résistantes au médicament et nécessité d'un traitement d'association

La prescription d'IVOZFO en l'absence d'une infection prouvée ou fortement soupçonnée est peu susceptible d'apporter un bénéfice au patient et risque d'entraîner le développement de bactéries résistantes au médicament.

Des analyses *in vitro* ont montré que la fosfomycine entraînait rapidement la sélection de mutants résistants. L'utilisation de fosfomycine par voie intraveineuse en monothérapie dans le cadre d'études cliniques a également été associée à la sélection de souches résistantes. Chaque fois qu'il est possible de le faire, il est recommandé d'administrer la fosfomycine dans le cadre d'un schéma pharmacothérapeutique antibactérien d'association pour diminuer le risque de sélection de souches résistantes.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe aucune étude clinique sur l'emploi de la fosfomycine chez les femmes enceintes. La fosfomycine traverse la barrière placentaire. Par conséquent, IVOZFO^{MC} ne doit pas être prescrit aux femmes enceintes, à moins que les avantages pour la mère ne l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Selon les études sur les animaux, le médicament n'a pas d'effets toxiques liés à la toxicité pour la reproduction (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

Une petite quantité de fosfomycine a été détectée dans le lait maternel humain après l'administration de ce médicament. Il existe peu de renseignements sur l'utilisation de la fosfomycine pendant l'allaitement; ce produit n'est donc pas recommandé comme première option de traitement d'une femme qui allaite un enfant, en particulier si celui-ci est prématuré ou nouveau-né. Aucun risque précis pour un enfant allaité n'a été démontré; cependant, comme avec tout autre antibiotique, un risque potentiel de changement de la flore intestinale d'un nourrisson doit être pris en considération. On doit prendre en compte les avantages de l'allaitement sur le développement et la santé de l'enfant, ainsi que le besoin clinique de la mère d'être traitée par IVOZFO^{MC} et tout effet indésirable potentiel d'IVOZFO^{MC} ou de l'affection maternelle sous-jacente sur l'enfant allaité.

7.1.3 Enfants

Les renseignements en matière d'innocuité recueillis chez les enfants sont limités. La fréquence, le type et la gravité des effets indésirables devraient être comparables à ceux observés chez les adultes.

7.1.4 Personnes âgées

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie uniquement en fonction de l'âge. Cependant, il faut évaluer la fonction rénale et réduire la dose au moindre signe d'une altération de la fonction rénale (voir la section [4.2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement posologique, Posologie dans les cas d'insuffisance rénale](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables le plus souvent signalés pendant le traitement sont les éruptions cutanées érythémateuses, le déséquilibre ionique, les troubles gastro-intestinaux, la dysgueusie et les réactions au point d'injection. Les autres effets indésirables importants comprennent le choc anaphylactique (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire](#)), la colite associée aux antibiotiques et la baisse du nombre de globules blancs.

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 le taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques : enfants

Les renseignements en matière d'innocuité recueillis chez les enfants sont limités. La fréquence, le type et la gravité des effets indésirables devraient être comparables à ceux observés chez les adultes.

8.3 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables du médicament sont répertoriés selon leur fréquence en fonction de chaque appareil ou système organique, conformément à la classification suivante :

Très fréquents :	$\geq 1/10$
Fréquents :	$\geq 1/100$ à $< 1/10$
Peu fréquents :	$\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$
Rares :	$\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$
Très rares :	$< 1/10\ 000$
Fréquence indéterminée :	ne peut être estimée sur la base des données connues

Dans chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés en ordre décroissant de gravité.

Tableau 6. Effets indésirables rapportés selon la classification par discipline médicale

Classification par système	Catégorie de fréquence	Effets indésirables du médicament
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Agranulocytose (temporaire), leucopénie, pancytopénie, thrombocytopénie, neutropénie
Affections du système immunitaire	Très rares	Réactions anaphylactiques y compris choc anaphylactique et hypersensibilité
Troubles métaboliques	Fréquents	Hypernatrémie et/ou hypokaliémie
	Fréquence indéterminée	Hypophosphatémie
Affections du système nerveux	Fréquents	Dysgueusie
	Peu fréquents	Céphalées
Affections cardiaques	Fréquence indéterminée	Insuffisance cardiaque congestive
Affections gastro-intestinales	Peu fréquents	Nausées, vomissements, diarrhée

Tableau 6. Effets indésirables rapportés selon la classification par discipline médicale

Classification par système	Catégorie de fréquence	Effets indésirables du médicament
	Fréquence indéterminée	Colite liée aux antibiotiques
Affections hépatobiliaires	Peu fréquents	Hausse (temporaire) du taux sanguin de phosphatase alcaline, hausse du taux d'aspartate aminotransférase et d'alanine aminotransférase, hausse de la gamma-GT
	Fréquence indéterminée	Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquents	Éruption érythémateuse
	Peu fréquents	Éruption cutanée
	Fréquence indéterminée	Angio-œdème, prurit, urticaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquents	Phlébite au point d'injection
	Peu fréquents	Asthénie

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses

Préoccupations liées spécifiquement au déséquilibre du RIN

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été signalés chez les patients recevant une antibiothérapie. La gravité de l'infection ou de l'inflammation de même que l'âge et l'état de santé général du patient semblent être des facteurs de risque. De ce fait, il est difficile de déterminer dans quelle mesure l'infection elle-même ou son traitement jouent un rôle dans le déséquilibre du RIN. Toutefois, certaines classes d'antibiotiques sont plus souvent impliquées, notamment les fluoroquinolones, les macrolides, les cyclines, le cotrimoxazole et certaines céphalosporines.

Combinaison avec d'autres antibiotiques

Des essais *in vitro* et des études cliniques ont montré que le traitement associant la fosfomycine et une bêta-lactamine, comme la pénicilline, l'ampicilline, la céfazoline ou la classe des carbapénèmes, produit généralement un effet additif ou synergique. Des effets analogues ont été observés lorsque la fosfomycine est administrée en association avec la plupart des agents anti-staphylococciques (linézolide, quinupristine/dalfopristine, moxifloxacine) dans le traitement des infections à staphylocoques. Dans la plupart des cas, le traitement par la fosfomycine en association avec les aminoglycosides produit des effets neutres ou additifs.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La fosfomycine exerce un effet bactéricide sur les agents pathogènes proliférants en empêchant la synthèse enzymatique de la paroi cellulaire bactérienne. La fosfomycine inhibe la première étape de la synthèse intracellulaire de la paroi cellulaire bactérienne en bloquant la synthèse du peptidoglycane.

Par la formation de liaisons covalentes, la fosfomycine inhibe l'enzyme uridine diphosphate-N-acétylglucosamine énoylpyruvyl transférase (Mur A) qui catalyse la formation de l'acide acétylmuramique, un des principaux composants de la couche de peptidoglycane. La fosfomycine compétitionne avec le phosphoénolpyruvate pour son site de liaison. Elle exerce son action à une étape plus précoce de la synthèse de la paroi cellulaire que les antibiotiques bêta-lactamines ou glycopeptidiques, qui inhibent la réticulation du réseau polysaccharidique. Notamment, la fosfomycine agit spécifiquement sur la paroi bactérienne sans perturber la membrane des cellules humaines. La fosfomycine est activement transportée dans la cellule bactérienne par l'intermédiaire de deux systèmes de transport différents (les systèmes de transport du sn-glycérol-3-phosphate et de l'hexose-6). Comme les autres inhibiteurs de la synthèse de la paroi bactérienne, la fosfomycine exerce un effet bactéricide. Étant une molécule hydrophobe, la fosfomycine nécessite un mécanisme de transport actif pour qu'elle soit absorbée par la bactérie. La fosfomycine utilise soit le système de transport du L- α -glycérolphosphate (*glpT*) qui est inductible par le produit de glycolyse intermédiaire, le glyceraldéhyde-3-phosphate, ou le système de transport de l'hexose-monophosphate (*uhpT*) qui dépend de la présence du glucose-6-phosphate comme inducteur. Ces produits de glycolyse intermédiaires sont relâchés par les cellules mourantes et se trouvent donc en abondance au site d'infection.

10.2 Pharmacodynamie

Des données limitées indiquent que la fosfomycine agit vraisemblablement d'une façon dépendante du temps.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 7. Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'administration d'une dose unique d'IVOZFO^{MC} à des patients souffrant d'un choc septique en phase critique à l'unité des soins intensifs

	$C_{\max}$ (mg/l)	$T_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$ (mg·h/l)	CL (l/h)	Vd (l)
Moyenne après une seule dose (8 g), patients en choc septique	357 ± 28	0,4 ± 0,1	3,9 ± 0,9	721 ± 66*	7,2 ± 1,3	31,5 ± 4,5

	$C_{\max}$ (mg/l)	$T_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$ (mg·h/l)	CL (l/h)	Vd (l)
Moyenne après une seule dose (1 g), volontaires sains	44.3 ± 7.6	1,1 ± 0,05	2,4 ± 0,4	120 ± 28,5	6,6 ± 1,9	29,7 ± 5,7
Moyenne après une seule dose (8 g), volontaires sains	370 ± 61.9	1,08 ± 0,01	2,8 ± 0,6	1060 ± 192	6,3 ± 1,6	31,5 ± 10,4
État d'équilibre (8 g q8h), volontaires sains	551,5 ± 67,8	n.d.	2,6 ± 0,2	3679 ± 602	6.7 ± 1.2	21 ± 2,8 (l)

n.d. : non disponible; * ASC_{0-4} (mg·h/l)

Absorption

Une perfusion intraveineuse unique de 1 g et de 8 g de fosfomycine chez de jeunes adultes en bonne santé (n = 27) a donné lieu à des concentrations sériques maximales ($C_{\max}$) d'environ 44 et 370 mg/l, respectivement. La demi-vie sérique a été établie à environ 2 heures. Dans une autre étude pharmacocinétique chez des volontaires sains, la concentration sérique maximale à l'état d'équilibre après une perfusion intermittente de 8 g de fosfomycine trois fois par jour était de 552 mg/l. Chez des sujets âgés et/ou gravement malades des deux sexes, une dose intraveineuse unique de 8 g de fosfomycine a donné lieu à une $C_{\max}$ et à une demi-vie moyennes dans le plasma d'environ 350 à 380 µg/ml et 3,6 à 3,8 h, respectivement.

La fosfomycine affiche un comportement pharmacocinétique linéaire suivant la perfusion intraveineuse des doses utilisées dans un contexte thérapeutique.

Distribution

Le volume de distribution apparent de la fosfomycine est d'environ 0,30 l/kg de poids corporel. La fosfomycine est distribuée efficacement dans les tissus. Une concentration élevée du médicament est atteinte dans les yeux, les os, les sécrétions de plaies, la musculature, le derme, l'hypoderme, les poumons et la bile. Chez les patients présentant une inflammation des méninges, la concentration dans le liquide céphalorachidien atteint environ 20 à 50 % du taux sérique correspondant. La fosfomycine traverse la barrière placentaire. Une faible quantité a été détectée dans le lait humain, soit environ 8 % de la concentration sérique. La fixation du médicament aux protéines plasmatiques est négligeable.

Dans les cas où le traitement habituel ne conviendrait pas en raison de limitations pharmacocinétiques (p. ex., pénétration tissulaire insuffisante, métabolisme élevé, risque d'interactions médicamenteuses

inquiétantes) ou de circonstances cliniques (p. ex., siège d'infection profond tel un abcès, infection avec présence de biofilm, allergie au traitement habituel, gravité de l'état clinique du patient, échec préalable d'un autre traitement), le traitement à la fosfomycine par voie i.v. représente une option thérapeutique de rechange intéressante. Grâce à ses propriétés pharmacocinétiques avantageuses, la fosfomycine pénètre rapidement et abondamment dans les tissus, ce qui la rend particulièrement utile pour traiter les infections profondes avec complications telles que les abcès pulmonaires et cérébraux, de même que les infections des os dont la spondylodiscite et les infections du pied diabétique. Étant donné que la fosfomycine traverse la barrière hématoencéphalique (autant en conditions inflammatoires que non inflammatoires), elle constitue également une option de traitement efficace des infections du SNC telles que la méningite bactérienne ou la ventriculite iatrogène associée au drainage.

Métabolisme

La fosfomycine n'étant pas métabolisée par le foie, elle ne passe pas par le cycle entérohépatique. Aucune accumulation n'est donc à prévoir chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Élimination

De 80 à 90 % de la quantité d'IVOZFO^{MC} (fosfomycine pour injection) administrée à des adultes en bonne santé est éliminée par voie rénale dans les 12 heures suivant une administration intraveineuse unique. Une petite quantité de l'antibiotique est retrouvée dans les selles (0,075 %). La fosfomycine n'est pas métabolisée, c'est-à-dire que le composé biologiquement actif est éliminé. Chez les patients présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine ≥ 40 ml/min), une proportion d'environ 50 à 60 % de la dose globale est excrétée au cours des 3 à 4 premières heures.

Populations et états pathologiques particuliers

Il existe très peu de données sur l'utilisation de la fosfomycine dans des populations particulières.

- **Enfants.** La pharmacocinétique de la fosfomycine chez les enfants et les adolescents âgés de 3 à 15 ans, ainsi que chez les nouveau-nés à terme dont la fonction rénale est normale, est généralement comparable à celle observée chez les adultes en bonne santé. Cependant, chez les nouveau-nés et les nourrissons jusqu'à 12 mois qui ont une fonction rénale normale, le taux de filtration glomérulaire est physiologiquement inférieur à celui des enfants plus âgés et des adultes. Cette situation entraîne une prolongation de la demi-vie d'élimination de la fosfomycine, selon le stade de maturation rénale.
- **Personnes âgées.** Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose uniquement en fonction de l'âge. Cependant, il faut évaluer la fonction rénale et réduire la dose au moindre signe d'une altération de la fonction rénale (voir la section [4.2 Dose recommandée et adaptation posologique, Posologie dans les cas d'insuffisance rénale](#)).
- **Sexe :** Aucune différence connue.
- **Grossesse et allaitement :** La fosfomycine traverse la barrière placentaire. Une faible quantité a été détectée dans le lait humain, soit environ 8 % de la concentration sérique.
- **Polymorphisme génétique :** La fosfomycine n'est pas métabolisée par le foie, donc non applicable.
- **Origine ethnique :** Aucune différence connue.

- **Insuffisance hépatique** : Puisque la fosfomycine n'est pas métabolisée par le foie, la pharmacocinétique reste inchangée dans ce groupe de patients et aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
- **Insuffisance rénale** : Chez les patients dont la fonction rénale est altérée, la demi-vie d'élimination est augmentée proportionnellement au degré d'insuffisance rénale. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 40 ml/min ou moins, un ajustement posologique est requis (voir également la section [4.2 Dose recommandée et adaptation posologique, Posologie dans les cas d'insuffisance rénale](#)).

Dans une étude ayant porté sur 12 patients en hémodiafiltration veino-veineuse continue (HFVVC), on a eu recours aux hémodifiltres habituels de polyéthylène sulfoné ayant une surface de membrane de 1,2 m² et un taux moyen d'ultrafiltration de 25 ml/min. Dans ce contexte clinique, les valeurs moyennes de la clairance plasmatique et de la demi-vie d'élimination plasmatique étaient respectivement de 100 ml/min et de 12 h.

- **Obésité** : L'exposition au médicament dans le tissu sous-cutané peut être plus faible chez les patients ayant un IMC > 38 kg/m². Par conséquent, le recours à un schéma thérapeutique à dose accrue (16-24 g/jour) pourrait être nécessaire, selon le site et la gravité de l'infection (voir également la section [4.2 Dose recommandée et adaptation posologique, Obésité](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Durée de conservation d'IVOZFO^{MC} : 4 ans

Conserver IVOZFO^{MC} à une température comprise entre 15 et 30 °C.

Le produit doit être utilisé immédiatement après sa dilution dans du D5W (dextrose à 5 % dans de l'eau). S'il n'est pas utilisé immédiatement, il doit être conservé à l'abri de la lumière pendant une période maximale de 48 heures à une température de 25 °C dans les sacs de PVC et à une température de 2 à 8 °C dans les flacons ou dans les sacs de PVC.

Usage unique seulement.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé avec les déchets biologiques dangereux.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

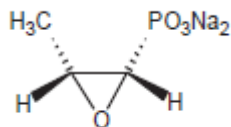
Substance pharmaceutique

Nom propre : fosfomycine sodique

Nom chimique : (2R, 3S)-(3-méthyloxiran-2-yl) phosphonate disodique

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₃H₅Na₂O₄P et 182,02

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : La fosfomycine sodique est une poudre très hygroscopique, de couleur blanche à presque blanche. Très soluble dans l'eau, elle est légèrement soluble dans le méthanol et pratiquement insoluble dans l'éthanol et le dichlorométhane (ou chlorure de méthylène).

Caractéristiques du produit

Poudre pour solution de perfusion.

Poudre de couleur blanche ou crème.

14 ÉTUDES CLINIQUES

Cette information n'est pas disponible.

15 MICROBIOLOGIE

Mécanisme de résistance

Le principal mécanisme de résistance est une mutation chromosomique provoquant une altération des systèmes de transport bactériens de la fosfomycine. D'autres mécanismes de résistance, qui sont véhiculés par des plasmides ou des transposons, provoquent l'inactivation enzymatique de la fosfomycine par liaison de la molécule au glutathion ou par clivage de la liaison carbone-phosphore dans la molécule de fosfomycine, respectivement.

Résistance croisée

La présence de résistance croisée entre la fosfomycine et d'autres classes d'antibiotiques n'est pas connue.

Tests de sensibilité

La méthode d'évaluation de la concentration minimale inhibitrice (CMI) approuvée pour la fosfomycine par le *Clinical & Laboratory Standards Institute* (CLSI) des États-Unis est la méthode de dilution sur gélose enrichie de 25 µg/ml de glucose-6-phosphate. Le test de diffusion en gradient (commercialisé sous le nom, par exemple, d'E-test) peut également être utilisé pour déterminer la CMI de la fosfomycine.

Spectre antimicrobien de la fosfomycine (in vitro)

Le tableau 8 présente les seuils de sensibilité selon la concentration minimale inhibitrice (CMI) établis par le Comité européen sur les tests de sensibilité aux antimicrobiens (EUCAST; version 12.0 janv. 2022 du tableau) pour la fosfomycine par voie intraveineuse.

Tableau 8. Seuils de sensibilité* établis pour la fosfomycine par le comité EUCAST

Espèce	Sensible	Résistante
<i>Enterobacterales</i>	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l
<i>Staphylococcus spp.</i>	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l

* La dilution sur gélose est la méthode de référence pour la fosfomycine. Les CMI doivent être déterminées en présence de glucose-

6-phosphate (25 mg/l dans le milieu de culture). Suivre les instructions du fabricant pour les systèmes commerciaux.

Spectre d'activité *in vitro* de la fosfomycine et résistance

La prévalence des cas de résistance acquise peut varier selon les régions et dans le temps pour chaque espèce. Par conséquent, il est nécessaire de prendre en considération les données locales sur la résistance, notamment pour assurer le traitement adéquat des infections graves.

Les informations ci-dessous ne donnent que des indications approximatives sur la probabilité que le microorganisme soit sensible ou non à la fosfomycine.

Tableau 9 : Microorganismes pertinents pour les indications approuvées
Espèces habituellement sensibles
Microorganismes aérobies à Gram positif
<i>Staphylococcus aureus</i>
Microorganismes aérobies à Gram négatif
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>
<i>Salmonella enterica</i>
Microorganismes anaérobies
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Peptococcus spp.</i>
<i>Peptostreptococcus spp.</i>

Espèces chez lesquelles la résistance acquise peut être un problème
Microorganismes aérobies à Gram positif
<i>Enterococcus spp</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>

<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Microorganismes aérobie à Gram négatif
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Klebsiella aerogenes</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Microorganismes anaérobies à Gram positif
<i>Clostridium spp.</i>
Espèces intrinsèquement résistantes
Microorganismes aérobie à Gram positif
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Microorganismes aérobie à Gram négatif
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Microorganismes anaérobies à Gram négatif
<i>Bacteroides spp.</i>
Autres microorganismes
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les données non cliniques ne font état d'aucun danger particulier pour les humains sur la base d'études classiques d'analyse pharmacologique de l'innocuité, de la toxicité de doses répétées, de génotoxicité ou de toxicité pour la reproduction.

Il n'existe aucune donnée sur la cancérogénicité de la fosfomycine.

Toxicité subaiguë et chronique

La toxicité de la fosfomycine après administration répétée pendant un maximum de 6 mois a été évaluée chez le rat, le chien, le lapin et le singe. À des doses intra-péritonéales élevées de fosfomycine (> 500 mg/kg/jour), les rats ont présenté un arrêt respiratoire, des crampes tétaniques, une anémie,

une baisse de la protéinémie, une hausse du cholestérol sérique et une baisse de la glycémie. En outre, les chiens et les singes ont présenté une diarrhée consécutive à une modification de la flore intestinale liées à l'antibiothérapie après l'administration intraveineuse de doses supérieures à 250 mg/kg/jour et à 500 mg/kg/jour, respectivement. Chez le lapin, aucune toxicité n'a été observée après l'administration intraveineuse de 400 mg/kg/jour pendant une période de 1 mois.

Toxicité pour la reproduction

Fertilité

Chez les rats mâles et femelles, après l'administration répétée (au moyen d'une sonde pharyngée) de doses allant jusqu'à 1 400 mg/kg/jour, une réduction de la fertilité a été observée à la dose maximale testée.

Tératogénicité

La fosfomycine a été administrée par sonde pharyngée à des souris, des rats et des lapins à des doses maximale de 2 fois 120 mg/kg/jour, de 1 400 mg/kg/jour et de 420 mg/kg/jour, respectivement, ou par voie intraveineuse chez la souris et le lapin à raison de 55,3 mg/kg/jour et de jusqu'à 250 mg/kg/jour, respectivement. On n'a observé aucune indication d'embryotoxicité ou de tératogénicité.

Toxicité périnatale et postnatale

Chez le rat, une dose maximale de 2 800 mg/kg/jour a été administrée au moyen d'une sonde pharyngée. On n'a noté aucune indication de toxicité foétale, périnatale ou postnatale.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ LE PRÉSENT DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT.

IVOZFO^{MC}

fosfomycine pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **IVOZFO^{MC}** 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 santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**IVOZFO^{MC}**.

Mises en garde et précautions importantes

- IVOZFO^{MC} contient du sodium.
- Chaque gramme d'IVOZFO^{MC} contient 320 mg de sodium. Cela équivaut à 16 % de l'apport quotidien maximal en sodium recommandé pour un adulte.
- Votre professionnel de santé prendra des précautions particulières si vous recevez plus de 16 g d'IVOZFO^{MC} par jour.
- Votre professionnel de santé surveillera les électrolytes dans votre sang, y compris votre taux de sodium, pendant que vous recevez IVOZFO^{MC}.
- Avant de recevoir IVOZFO^{MC}, veuillez mentionner à votre professionnel de santé tout problème de santé que vous pourriez éprouver parmi les suivants : troubles cardiaques, tension artérielle élevée, hyperaldostéronisme (production excessive d'une hormone appelée aldostérone), cirrhose (tissu cicatriciel) du foie, troubles rénaux, taux élevé de sodium dans le sang ou liquide dans vos poumons.
- IVOZFO^{MC} contient du sodium qui pourrait aggraver ces troubles.

Pour quoi IVOZFO^{MC} est-il utilisé?

IVOZFO^{MC} est utilisé chez les adultes, les adolescents et les enfants pour traiter les infections bactériennes des organes ou systèmes suivants :

- Voies urinaires;
- Cœur (infection parfois appelée endocardite);
- Os et articulations;
- Poumons (une affection appelée pneumonie) causée par :
 - Temps passé à l'hôpital (pneumonie nosocomiale)
 - Utilisation d'un respirateur (pneumonie associée à un respirateur)
- Peau et tissus sous la peau;

- Abdomen;
- Système nerveux central;
- Sang (infection causée par l'une ou l'autre des infections ci-dessus).

Il est utilisé lorsque d'autres antibiotiques ne peuvent pas être utilisés ou se sont révélés inefficaces.

Ce médicament est habituellement administré en association avec d'autres antibiotiques.

Les antibactériens comme IVOZFO^{MC} traitent uniquement les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales, comme le rhume banal.

Comment IVOZFO^{MC} agit-il?

IVOZFO^{MC} appartient à une classe de médicaments appelés antibiotiques. Il agit en détruisant un type de germe appelé bactérie qui cause des infections graves.

Quels sont les ingrédients dans IVOZFO^{MC}?

Ingrédient médicamenteux : fosfomycine sodique

Ingrédient non médicamenteux : acide succinique

IVOZFO^{MC} ne contient aucun agent de conservation.

IVOZFO^{MC} est offert sous les formes posologiques suivantes :

Poudre pour solution, présentée dans des flacons contenant 2 g, 4 g ou 8 g de fosfomycine (sous forme de fosfomycine sodique).

Ne prenez pas IVOZFO^{MC} si vous êtes :

- allergique à la fosfomycine;
- allergique à l'acide succinique, qui est l'ingrédient non médicamenteux dans IVOZFO^{MC};
- allergique à l'un des composants du contenant.

Consultez votre professionnel de santé avant de prendre IVOZFO^{MC}, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez des troubles cardiaques;
- votre pression artérielle est élevée (hypertension);
- vous souffrez d'hyperaldostérisme, c'est-à-dire la production excessive d'une hormone appelée aldostérone;
- vous présentez un taux élevé de sodium dans le sang;
- vous avez trop de liquide dans vos poumons (un trouble appelé œdème pulmonaire);
- vous avez des troubles rénaux (puisque votre professionnel de santé devra peut-être modifier la dose que vous recevez);
- vous présentez une cirrhose (tissu cicatriciel) du foie;

- vous avez ou avez eu de la diarrhée après avoir pris des antibiotiques;
- vous avez précédemment eu des épisodes de diarrhée après avoir pris ou reçu tout autre antibiotique;
- vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir;
- vous allaitez ou prévoyez le faire.

Autres mises en garde à connaître :

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou allaitez, si vous pensez être enceinte ou prévoyez une grossesse, demandez conseil à votre professionnel de santé ou à votre pharmacien avant de recevoir ce médicament. Si vous êtes enceinte, IVOZFO^{MC} pourrait se rendre à votre bébé dans l'utérus. Il pourrait également se rendre à votre bébé dans le lait maternel. Si vous êtes enceinte ou allaitez, votre professionnel de santé décidera si vous pouvez recevoir ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

L'administration d'IVOZFO peut entraîner des effets secondaires comme de la confusion et une faiblesse. Si vous ressentez ces effets secondaires, vous ne devez pas conduire ni utiliser de la machinerie.

Contenu en sodium

Chaque gramme d'IVOZFO contient 320 mg de sodium (sel). Cela équivaut à 16 % de l'apport quotidien maximal en sodium recommandé pour un adulte. Votre professionnel de santé surveillera les électrolytes dans votre sang, y compris votre taux de sodium, pendant que vous recevez IVOZFO^{MC}. Vous devez suivre un régime faible en sodium pendant que vous recevez IVOZFO^{MC}.

Problèmes gastro-intestinaux– maladie associée à *Clostridium difficile*

IVOZFO peut augmenter votre risque d'être infecté par une bactérie appelée *C. difficile*. Les symptômes comprennent de la diarrhée aqueuse qui survient trois fois ou plus par jour ou une diarrhée associée à des crampes abdominales.

Problèmes sanguins

L'administration d'IVOZFO peut entraîner des effets secondaires associés au sang tels que la neutropénie ou l'agranulocytose (affections où vous avez une quantité insuffisante ou réduite de globules blancs). Votre professionnel de santé surveillera périodiquement votre taux de globules blancs.

Problèmes hépatiques

Des cas de lésion hépatique, y compris des cas d'hépatite, ont été observés avec l'utilisation d'IVOZFO. Si vous souffrez d'une affection appelée cirrhose hépatique (cicatrisation du foie), votre professionnel de santé surveillera votre taux de sodium.

Réactions allergiques

Dans de rares cas, des réactions allergiques graves et potentiellement mortelles peuvent survenir avec l'utilisation d'IVOZFO. Si des symptômes tels que des sueurs, des nausées ou des changements de la couleur de peau vers une teinte bleuâtre-violacée se manifestent, votre professionnel de santé cessera de vous administrer IVOZFO.

Informez votre professionnel de santé de tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec IVOZFO^{MC} :

- Les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (antibiotiques), tels que la pénicilline, l'ampicilline, la céfazoline, les carbapénèmes, les aminoglycosides et les agents anti-staphylococciques, peuvent avoir des effets synergiques ou additifs.

Comment prendre IVOZFO^{MC} :

- IVOZFO^{MC} vous sera administré par un professionnel de santé.
- Votre professionnel de santé reconstituera et diluera IVOZFO^{MC} avant de vous l'administrer.
- IVOZFO^{MC} est habituellement administré 2, 3 ou 4 fois par jour.
- Il sera perfusé directement dans l'une de vos veines.
- Il sera perfusé sur une période de 15 à 60 minutes, selon la dose que vous recevez.
- Si vous présentez un risque de faible taux de potassium dans votre sang, la perfusion pourrait durer jusqu'à 4 heures.
- Suivez toutes les instructions que vous fournit votre professionnel de santé.

Dose habituelle :

- Votre professionnel de santé décidera de la quantité d'IVOZFO^{MC} que vous recevrez et de la fréquence et de la durée de l'administration du produit.
- La dose que vous recevrez dépendra du type et de la gravité de votre infection.
- Si vous souffrez de problèmes de reins ou avez besoin d'une dialyse, votre dose pourrait être réduite.
- Pour les enfants, la dose qu'ils recevront dépendra de leur poids et de leur âge.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'IVOZFO^{MC}, communiquez immédiatement avec un professionnel de santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

IVOZFO^{MC} est administré par un professionnel de santé. Si vous pensez qu'une dose a été oubliée, parlez-en à votre professionnel de santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à IVOZFO^{MC}?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez IVOZFO^{MC}. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de santé.

Les effets secondaires possibles sont entre autres les suivants :

- Nausées, vomissements ou diarrhée légère;
- Altérations du goût;

- Éruptions cutanées;
- Maux de tête;
- Fatigue.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang) : constipation, confusion, crampes, sensation de battement cardiaque « omis » ou palpitations, fatigue, difficulté à respirer, faiblesse musculaire, spasmes ou contractions musculaires		✓	
Hypernatrémie (taux élevé de sodium dans le sang) : coma, confusion, soif, contractions musculaires, convulsions		✓	
Douleur, sensation de brûlure, rougeur ou gonflement le long de la veine utilisée pour la perfusion de ce médicament		✓	
PEU COURANT			
Problèmes de foie : douleur abdominale, urine foncée, fatigue, selles de couleur claire, perte d'appétit, nausées, vomissements, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)		✓	
TRÈS RARE			
Réaction allergique : difficulté à respirer, difficulté à avaler, fièvre, urticaire, démangeaison de la peau, éruptions cutanées, enflure de la langue, de la gorge ou du visage		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Colite à <i>Clostridium difficile</i> (inflammation intestinale) : douleur ou sensibilité abdominale,		✓	

fièvre, diarrhée grave (sanglante ou aqueuse)			
Insuffisance cardiaque : essoufflement, respiration sifflante ou sensation de serrement dans la poitrine		✓	
Neutropénie (baisse du nombre de globules blancs) : malaises, sensation de fatigue, fièvre, symptômes pseudo-grippaux, infections		✓	
Thrombocytopénie (baisse du nombre de plaquettes dans le sang) : saignement, ecchymoses (bleus), fatigue, faiblesse		✓	
Hypophosphatémie (faible taux de phosphate dans le sang) : confusion, coma, fatigue, faiblesse musculaire		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada comme suit :

- en visitant le site Web de déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur;
- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

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

Entreposage :

- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conserver entre 15 et 30 °C.
- Ne pas prendre ce médicament au-delà de la date de péremption inscrite sur la boîte et sur l'étiquette après la mention « EXP ». La date de péremption correspond au dernier jour du mois.
- Le produit doit être utilisé immédiatement après sa dilution dans du dextrose à 5 % dans de l'eau. Si le produit dilué n'est pas utilisé immédiatement, il doit être protégé de la lumière et conservé à une température de 2 à 8 °C ou de 25 °C dans les sacs de PVC ou à une température de 2 à 8 °C dans le flacon, pendant une période maximale de 48 heures.

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

Pour en savoir davantage au sujet d'IVOZFO^{MC} :

- Communiquez avec votre professionnel de santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Vous pouvez obtenir ce document 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 (www.veritypharma.com) ou en téléphonant au 1 800 877-4414.

Le présent dépliant a été préparé par Verity Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 18 octobre 2022

© 2022 VERITY PHARMACEUTICALS INC.