

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

PrIVOZFO<sup>MC</sup>  
fosfomycine pour injection

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

Antibiotique

Code ATC : J01XX01

VERITY PHARMACEUTICALS  
2560 Boul. Matheson E., Bureau 220  
Mississauga, Ontario, L4W 4Y9

Date d'approbation initiale :  
1<sup>er</sup> mai 2019

[www.veritypharma.com](http://www.veritypharma.com)

N° de contrôle de la présentation : 219662

© 2019 VERITY PHARMACEUTICALS INC.

## TABLE DES MATIÈRES

<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
<b>1. INDICATIONS .....</b>	<b>3</b>
1.1 Enfants .....	3
1.2 Personnes âgées .....	3
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>3</b>
<b>3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES .....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques .....	4
4.2 Dose recommandée et adaptation posologique.....	4
4.3 Administration .....	7
4.4 Reconstitution .....	7
4.5 Dose oubliée.....	8
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>9</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>9</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>10</b>
7.1 Populations particulières .....	12
7.1.1 Femmes enceintes .....	12
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	12
7.1.3 Enfants .....	12
7.1.4 Personnes âgées.....	12
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>13</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	13
8.2 Effets indésirables identifiés après la mise en marché.....	13
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>15</b>
9.1 Interactions médicament-médicament .....	15
<b>10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>15</b>
10.1 Mode d'action .....	15
10.2 Pharmacodynamie.....	15
10.3 Pharmacocinétique.....	15
<b>11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION.....</b>	<b>17</b>
<b>12 PRÉCAUTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION.....</b>	<b>17</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>18</b>
<b>13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>18</b>
<b>14 MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>18</b>
<b>15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>20</b>
<b>RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT .....</b>	<b>22</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1. INDICATIONS

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

- Ostéomyélite
- Infections compliquées des voies urinaires
- Infections nosocomiales des voies respiratoires inférieures
- Méningite bactérienne
- Bactériémie qui survient en association avec l'une des infections énumérées ci-dessus ou dont on soupçonne qu'elle y est associée

IVOZFO™ 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 agents antibactériens de rechange n'ont pas démontré leur efficacité. En règle générale, la fosfomycine doit être utilisée en association avec d'autres antibactériens (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/résistance**).

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 12 ans)** : D'après les données limitées examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'IVOZFO™ (fosfomycine pour injection) dans la population pédiatrique ont été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients est autorisée par Santé Canada. 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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

#### 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; Fonction rénale**).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

IVOZFO™ (fosfomycine pour injection) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un de ses ingrédients, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants de son contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

### 3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

- Un (1) g d'IVOZFO™ (fosfomycine pour injection) 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.
- Les données sur l'innocuité des doses supérieures à 16 g/jour sont limitées; il faut donc user de prudence lorsque de telles doses sont prescrites.
- Les électrolytes dans le plasma (en particulier le sodium, le potassium et le phosphate) et l'équilibre hydrique doivent être surveillés régulièrement pendant le traitement par IVOZFO, en particulier si le schéma à forte dose est utilisé (> 16 g/jour chez les adultes; > 300 mg/kg/jour chez les enfants), et quelle que soit la dose chez les nouveau-nés et les bébés prématurés en raison de l'excrétion rénale variable du sodium

(voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION; FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire, Surveillance et épreuves de laboratoire; et EFFETS INDÉSIRABLES**).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

La dose quotidienne d'IVOZFO™ (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™, ainsi que selon la fonction rénale. Chez les enfants, elle est également déterminée en fonction de l'âge et du poids corporel.

#### 4.2 Dose recommandée et adaptation posologique

##### Adultes et adolescents ≥ 12 ans (> 40 kg) :

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

**Tableau 1 : Directives posologiques générales pour les adultes par indication**

Indication	Dose quotidienne
Ostéomyélite	12 à 24 g* en 2 ou 3 doses fractionnées
Infection compliquée des voies urinaires	12 à 16 g en 2 ou 3 doses fractionnées
Infection nosocomiale des voies respiratoires inférieures	12 à 24 g* en 2 ou 3 doses fractionnées
Méningite bactérienne	16 à 24 g* en 3 ou 4 doses fractionnées

\* 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 qu'on soupçonne qu'elles sont causées par des bactéries moins sensibles (voir la section **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 atteints d'insuffisance rénale sont fondées sur une modélisation pharmacocinétique et sur des données cliniques limitées; l'innocuité et l'efficacité n'ont pas encore été l'objet d'évaluations dans le cadre d'essais cliniques.

Il n'est pas clair s'il est nécessaire de réduire la dose chez les patients dont la clairance de la créatinine est estimée entre 40 et 80 mL/min. Il convient d'exercer une grande prudence dans ces cas, en particulier si l'on envisage des doses se trouvant dans la limite supérieure de la gamme posologique recommandée.

Chez les patients dont la fonction rénale est altérée, la dose d'IVOZFO™ doit être ajustée en fonction du degré d'insuffisance rénale.

Il faut ajuster la dose en fonction des valeurs de la clairance de la créatinine. Chez les adultes, la clairance de la créatinine peut être calculée selon la formule suivante de Cockcroft et Gault :

$$\text{Clairance de la créatinine (Cl}_{cr}\text{) chez les hommes (mL/min)} = \frac{1,2 \times (140 - \text{âge [ans]}) \times \text{poids corporel [kg]}}{\text{Créatinine sérique } [\mu\text{mol/L}]}$$

$$\text{Clairance de la créatinine (Cl}_{cr}\text{) chez les femmes (mL/min)} = \frac{(140 - \text{âge [ans]}) \times \text{poids corporel [kg]}}{\text{Créatinine sérique } [\mu\text{mol/L}]}$$

**Tableau 2 : Posologie chez les patients dont la fonction rénale est altérée**

Cl <sub>cr</sub> du patient	Posologie quotidienne recommandée*
40 mL/min	70 % (en 2 ou 3 doses fractionnées)
30 mL/min	60 % (en 2 ou 3 doses fractionnées)
20 mL/min	40 % (en 2 ou 3 doses fractionnées)
10 mL/min	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.

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™ à la fin de chaque séance de dialyse.

Au cours de l'hémofiltration veino-veineuse continue (HFVVC postdilution), IVOZFO™ est efficacement éliminé. Chez les patients en HFVVC postdilution, aucun ajustement posologique n'est requis (voir la section **PHARMACOCINÉTIQUES, Insuffisance rénale**).

Il n'existe pas de données cliniques pour la perfusion intraveineuse d'IVOZFO™ chez les patients en HFVVC prédilution ou recevant d'autres formes de thérapie de suppléance rénale.

### Altération de la fonction hépatique

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

### Patients âgés

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 < 12 ans (< 40 kg) :**

Les recommandations posologiques se fondent sur des données très limitées. La fosfomycine est principalement excrétée sous forme inchangée par les reins. Aucune recommandation posologique ne peut être faite pour les enfants atteints d'insuffisance rénale.

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

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

**Tableau 3 : Directives posologiques générales pour les enfants < 12 ans (< 40 kg)**

<b>Âge/poids</b>	<b>Dose quotidienne</b>
Nouveau-nés avant terme (âge <sup>a</sup> < 40 semaines)	100 mg/kg de p.c. en 2 doses fractionnées
Nouveau-nés (âge <sup>a</sup> de 40 à 44 semaines)	200 mg/kg de p.c. en 3 doses fractionnées
Nourrissons de 1 à 12 mois (jusqu'à 10 kg de p.c.)	200 à 300 <sup>b</sup> mg/kg de p.c. en 3 doses fractionnées
Nourrissons et enfants de 1 à 12 ans (10 à 40 kg de p.c.)	200 à 400 <sup>b</sup> mg/kg de p.c. en 3 ou 4 doses fractionnées

<sup>a</sup> Somme de l'âge gestationnel à la naissance et de l'âge postnatal.

<sup>b</sup> Le schéma posologique à forte dose (> 300 mg/kg/jour) peut être envisagé dans les cas d'infections graves et/ou d'infections gravissimes (telles que la méningite), en particulier si l'on sait ou soupçonne qu'elles sont causées par des microorganismes à sensibilité modérée (voir la section **MICROBIOLOGIE**).

### 4.3 Administration

#### Mode d'administration

IVOZFO™ (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 8 g) 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™ est uniquement administré par voie intraveineuse (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.

### 4.4 Reconstitution

#### Préparation de la solution pour perfusion

**IVOZFO™ (fosfomycine pour injection) doit être reconstitué et dilué avant l'administration.** Utiliser du dextrose à 5 % dans de l'eau (D5W) lors de la reconstitution de la poudre. On ne recommande pas d'utiliser les solutions contenant du chlorure de sodium pour la reconstitution d'IVOZFO™ en raison de leur charge additionnelle en sodium (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

#### Reconstitution

Agiter la fiole avant la reconstitution pour en défaire la poudre. Reconstituer le contenu de la fiole de 2 grammes avec 10 mL de diluant. Reconstituer le contenu de la fiole de 4 grammes avec 20 mL de diluant. Reconstituer le contenu de la fiole de 8 grammes avec 40 mL de diluant. Agiter jusqu'à dissolution complète. Un léger degré de réchauffement se produit lorsque la poudre est dissoute. 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 de la fiole d'origine. Après la reconstitution avec le D5W, diluer davantage le produit immédiatement (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 la fiole pendant une période maximale de 48 heures.

### Dilution

Pour une dose de **2 grammes**, transférer le contenu reconstitué de la fiole 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 de la fiole 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 de la fiole 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 les sacs de PVC, pendant une période maximale de 48 heures.

Le produit reconstitué doit être protégé de la lumière.

**Tableau 4 : Reconstitution**

<b>Format de la fiole</b>	<b>Volume de diluant à ajouter à la fiole</b>	<b>Volume de la solution finale</b>	<b>Durée de perfusion (minutes)</b>
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 de décoloration 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 le sceau est intact. Si des fuites sont notées, jeter la solution, car la stérilité de celle-ci pourrait être compromise.

### Incompatibilités

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

### **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™ (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 thrombocytopenie 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 et 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 le traitement d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le Centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**Tableau 5 : Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique/ concentration/ composition</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
intraveineuse	Poudre pour solution, 2 g, 4 g et 8 g	Acide succinique

Chaque fiole 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 fiole 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 fiole 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™ (fosfomycine pour injection) est présenté dans des fioles en verre de type I munies d'un bouchon en caoutchouc (bromobutyle) et d'une capsule amovible qui contiennent respectivement 2 g (fiole de 30 mL), 4 g (fiole de 30 mL) ou 8 g (fiole de 50 mL) de fosfomycine, chacune de ces concentrations étant conditionnée en boîtes de 10 fioles.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez lire l'encadré Mises en garde et précautions importantes au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

### **Appareil cardiovasculaire**

Un (1) g d'IVOZFO™ (fosfomycine pour injection) (équivalent 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, il faut utiliser IVOZFO™ avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, d'hypertension ou d'hyperaldostéronisme, ou présentant une hypernatrémie ou un œdème pulmonaire. Une charge élevée en sodium pourrait également entraîner une diminution des concentrations du potassium dans le sérum ou le plasma. Le taux de potassium dans le sang doit également faire l'objet d'une surveillance, en particulier chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque recevant de la digitaline (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, Surveillance et épreuves de laboratoire**).

L'action des glycosides cardiaques peut être potentialisée par un déficit 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™ (voir la section **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, lesquelles contribuent à la survenue de MACD. Les MACD peuvent être une cause de morbidité et de mortalité significatives. Les MACD peuvent être réfractaires 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.

#### **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 de stéatose et d'hépatite. La fonction hépatique doit être surveillée périodiquement pendant le traitement intraveineux par la fosfomycine.

Les patients atteints de cirrhose hépatique doivent être étroitement surveillés à l'affût d'une surcharge sodique.

### **Système immunitaire**

Des réactions aiguës d'hypersensibilité pouvant menacer le pronostic vital (choc anaphylactique) peuvent se produire dans de très rares cas. Au moindre signe de telles réactions (incluant transpiration, nausées, cyanose), il faut interrompre immédiatement la perfusion d'IVOZFO™ (fosfomycine pour injection). La tubulure intraveineuse doit être laissée en place. Selon la situation clinique, il peut être nécessaire d'instaurer les traitements d'urgence qui s'imposent.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Un (1) g d'IVOZFO™ (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. Une fiole de 2 g d'IVOZFO™ contient 28 mmol (640 mg) de sodium, une fiole de 4 g d'IVOZFO™ contient 56 mmol (1 280 mg) de sodium et une fiole de 8 g d'IVOZFO™ contient 111 mmol (2 560 mg) de sodium.

Une forte charge de sodium associée à l'utilisation d'IVOZFO™ peut entraîner une diminution du taux de potassium dans le sérum ou le plasma. Une alimentation à faible teneur en sodium est recommandée pendant le traitement. Un traitement de suppléance en potassium peut s'avérer nécessaire dans certains cas. Les taux des électrolytes sériques et l'équilibre hydrique doivent être surveillés régulièrement durant le traitement (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; et EFFETS INDÉSIRABLES**).

L'hypokaliémie peut entraîner divers symptômes tels que faiblesse, fatigue ou œdème et/ou fasciculations musculaires. Des formes sévères peuvent causer hyporéflexie et arythmie cardiaque. L'hypernatrémie peut être reliée à une hypertension et à des signes de surcharge liquidienne, tels qu'un œdème (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire; et EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Fonction rénale**

La fosfomycine est principalement excrétée sous forme inchangée par les reins. Dans les cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine  $\leq 40$  mL/min), l'élimination d'IVOZFO™ (fosfomycine pour injection) est considérablement ralentie (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et adaptation posologique, Posologie dans les cas d'insuffisance rénale**).

Les données sur la clairance de la fosfomycine par hémofiltration 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.

### **Sensibilité/résistance**

Lorsqu'on envisage l'administration concomitante d'IVOZFO™ (fosfomycine pour injection) avec un autre agent antibactérien, en particulier pour le traitement d'un agent pathogène multirésistant, on doit tenir compte des sensibilités restantes de l'agent pathogène ou des agents pathogènes visés par le traitement. Comme on ignore si le développement d'une résistance à IVOZFO™ est plus fréquent lorsque le produit est utilisé en monothérapie, il convient également d'envisager l'administration concomitante d'autres antibactériens afin d'éviter l'apparition d'une résistance.

## **Fonction sexuelle**

*Fertilité* : À ce jour, chez l'humain, aucune réduction de la fertilité après un traitement par la fosfomycine n'a été signalée. Chez des rats mâles et femelles, on a observé une diminution de la fertilité après l'administration par voie orale de fosfomycine à des doses supratherapeutiques (voir la section **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes :**

Aucune étude clinique sur l'emploi de la fosfomycine chez les femmes enceintes n'est disponible. La fosfomycine traverse la barrière placentaire. Par conséquent, IVOZFO™ 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 nuisibles directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryofœtal, la parturition ou le développement postnatal (voir la section **TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

#### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

La fosfomycine est excrétée dans le lait maternel à de faibles concentrations. Aucune information n'est disponible sur les effets de la fosfomycine sur le nourrisson allaité ou la production de lait.

Il faut tenir compte du bénéfice d'allaiter le nourrisson sur le plan du développement et de la santé et des besoins cliniques de la mère, ainsi que de tout effet indésirable possible d'IVOZFO™ sur l'enfant allaité ou découlant du trouble sous-jacent de la mère.

#### **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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et adaptation 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 troubles gastro-intestinaux et les réactions au point d'injection. Les autres effets indésirables importants comprennent l'hypokaliémie et/ou l'hyponatrémie.

### 8.2 Effets indésirables identifiés 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 :	≥ 1/10
Fréquents :	≥ 1/100 à < 1/10
Peu fréquents :	≥ 1/1 000 à < 1/100
Rares :	≥ 1/10 000 à < 1/1 000
Très rares :	< 1/10 000
Fréquence indéterminée :	ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

**Tableau 6 : Effets indésirables rapportés selon la classification par système organique**

Classification par système	Catégorie de fréquence	Effets indésirables du médicament
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	Rare	Anémie aplasique, éosinophilie
	Fréquence indéterminée	Agranulocytose, granulocytopenie, leucopénie, pancytopenie, thrombocytopenie, neutropénie
Troubles du système immunitaire	Très rare	Choc anaphylactique
Troubles nutritionnels et métaboliques	Fréquent	Hyponatrémie et/ou hypokaliémie
	Peu fréquent	Diminution de l'appétit, œdème
	Fréquence inconnue	Hypophosphatémie
Troubles psychiatriques	Fréquence indéterminée	Confusion
Troubles du système nerveux	Peu fréquent	Dysgueusie, céphalées

**Tableau 6 : Effets indésirables rapportés selon la classification par système organique**

<b>Classification par système</b>	<b>Catégorie de fréquence</b>	<b>Effets indésirables du médicament</b>
Affections oculaires	Très rare	Trouble de la vision
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Vertige
Affections cardiaques	Fréquence indéterminée	Tachycardie, insuffisance cardiaque congestive
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Peu fréquent	Dyspnée
	Fréquence indéterminée	Crise d'asthme
Troubles de l'appareil digestif	Fréquent	Haut-le-cœur, maux d'estomac
	Peu fréquent	Nausées, vomissements, diarrhée
	Fréquence indéterminée	Colite pseudomembraneuse
Troubles hépatobiliaires	Peu fréquent	Hausse (transitoire) des taux sanguins de la phosphatase alcaline, de l'aspartate aminotransférase et de l'alanine aminotransférase
	Très rare	Foie gras (stéatose) (complètement réversible après l'arrêt d'IVOZFO™)
	Fréquence indéterminée	Hépatite, hépatite cholestatique, ictère, hausse de la gamma GT
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés	Fréquent	Éruption érythémateuse
	Peu fréquent	Éruptions cutanées (rash)
	Fréquence indéterminée	Œdème de Quincke, œdème facial, prurit, urticaire
Manifestations générales et au point d'injection	Fréquent	Phlébite au point d'injection
	Peu fréquent	Fatigue

Effets indésirables (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.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicament-médicament

Aucune étude sur les interactions médicament-médicament n'a été réalisée avec la fosfomycine. À ce jour, aucune interaction pharmacologique cliniquement pertinente entre la fosfomycine et d'autres agents (médicaments, stimulants ou produits alimentaires) n'a été signalée. L'action des glycosides cardiaques peut être potentialisée par une hypokaliémie, laquelle peut survenir avec l'emploi de la fosfomycine par voie intraveineuse (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire**).

#### Association avec d'autres antibiotiques

Des essais *in vitro* 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 antistaphylococciques (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 MODE D'ACTION ET 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 le premier stade de la synthèse intracellulaire de la paroi cellulaire bactérienne en bloquant la synthèse du peptidoglycane.

La fosfomycine est activement transportée dans la cellule bactérienne par l'intermédiaire de deux systèmes de transport différents (les systèmes de transport sn-glycérol-3-phosphate et hexose-6).

### 10.2 Pharmacodynamie

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

### 10.3 Pharmacocinétique

Une perfusion intraveineuse unique de 4 g et 8 g de fosfomycine chez de jeunes hommes en bonne santé a donné lieu à des concentrations sériques maximales ( $C_{max}$ ) d'environ 200 et 400 µg/mL, respectivement. La demi-vie sérique a été établie à environ 2 heures. Chez les sujets âgés et/ou gravement malades des deux sexes, les doses intraveineuses uniques de 8 g de fosfomycine ont donné lieu à une  $C_{max}$  et 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 d'IVOZFO™ (fosfomycine pour injection) est d'environ 0,30 L/kg de poids corporel. La fosfomycine est largement distribuée dans les tissus. Des concentrations élevées du médicament sont atteintes 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, les concentrations dans le liquide céphalo-rachidien atteignent environ 20 à 50 % des taux sériques correspondants. La fosfomycine traverse la barrière placentaire. De faibles quantités ont été retrouvées dans le lait humain, soit environ 8 % des concentrations sériques. La fixation du médicament aux protéines plasmatiques est négligeable.

**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<sup>MC</sup> (fosfomycine pour injection) administrée à des adultes en bonne santé est éliminée par voie rénale dans les 10 heures suivant une administration intraveineuse unique. 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  $\geq$  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 affections particulières**

**Pédiatrie** : 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. Ceci est associé à une prolongation de la demi-vie d'élimination de la fosfomycine, selon le stade de maturation rénale.

**Gériatrie** : 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 **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et adaptation posologique, Posologie dans les cas d'insuffisance rénale**).

**Insuffisance hépatique** : Comme la fosfomycine n'est pas métabolisée par le foie, la pharmacocinétique du médicament reste intacte dans ce groupe de patients.

**Insuffisance rénale** : Chez les patients dont la fonction rénale est altérée, la demi-vie d'élimination est augmentée proportionnellement au degré de l'insuffisance rénale. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 40 mL/min ou moins, des ajustements posologiques sont requis (voir à nouveau la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 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 m<sup>2</sup> 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.



## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION**

Durée de conservation d'IVOZFO™ : 4 ans

Conserver IVOZFO™ 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 fioles.

### **Usage unique seulement.**

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

## **12 PRÉCAUTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION**

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

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

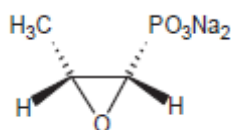
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : fosfomycine sodique

Nom chimique : Phosphonate disodique (2R, 3S)-(3-méthoxyiran-2-yl)

Formule et masse moléculaires :  $C_3H_5Na_2O_4P$  et 182,02

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La fosfomycine sodique est une poudre très hygroscopique, 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).

### 14 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

Le mode d'action de la fosfomycine diffère de celui de toutes les autres classes d'antibiotiques. En règle générale, la fosfomycine s'est avérée active *in vitro* contre des isolats cliniques de staphylocoques résistants à la méthicilline, d'entérocoques résistants à la vancomycine, de streptocoques résistants à la pénicilline et à l'érythromycine et de *Pseudomonas* multirésistants.

#### 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) est également disponible pour déterminer la CMI de la fosfomycine.

### Spectre antimicrobien de la fosfomycine (*in vitro*)

Les données ne prédisent que la probabilité de sensibilité des microorganismes à la fosfomycine.

Le Tableau 7 présente les seuils de sensibilité établis pour la fosfomycine par voie intraveineuse lors des tests réalisés selon la méthode EUCAST (version 9.0 de janvier 2019 du tableau des seuils de sensibilité EUCAST).

**Tableau 7 : Seuils de sensibilité\* établis pour la fosfomycine selon la méthode EUCAST**

Espèce	Sensible	Résistant
<i>Enterobacterales</i>	≤ 32 mg/L	> 32 mg/L
<i>Staphylococcus</i> spp.	≤ 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.

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

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

Le Tableau 8 se fonde sur les seuils selon EUCAST et comprend les microorganismes pertinents pour les indications approuvées :

<b>Tableau 8 : Microorganismes pertinents pour les indications approuvées</b>
<b>Espèces habituellement sensibles</b>
<b>Microorganismes aérobies Gram positif</b>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<b>Microorganismes aérobies Gram négatif</b>
<i>Citrobacter</i> spp.
<i>Edwardsiella</i> spp.
<i>Enterobacter cancerogenus</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Hæmophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Neisseria</i> spp.
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus penneri</i>
<i>Providencia rettgeri</i>
<b>Microorganismes anaérobies</b>
<i>Peptococcus</i> spp.
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<b>Espèces chez lesquelles la résistance acquise peut être un problème</b>
<b>Microorganismes Gram positif</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>

<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<b>Microorganismes Gram négatif</b>
<i>Enterobacter cloacæ</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Proteus inconstans</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<b>Espèces intrinsèquement résistantes</b>
<b>Microorganismes Gram négatif</b>
<i>Morganella morganii</i>
<b>Microorganismes anaérobies</b>
<i>Bacteroides</i> spp.

Les espèces anaérobies non pathogènes physiologiquement importantes, *Lactobacillus* et *Bifidobacterium*, ne sont pas sensibles à la fosfomycine.

## 15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### 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. Aux doses intrapéritonéales élevées de fosfomycine (> 500 mg/kg/jour), les rats ont présenté arrêt respiratoire, crampes tétaniques, anémie, baisse de la protéinémie, hausse du cholestérol sérique et baisse de la glycémie. En outre, les chiens et les singes ont présenté une diarrhée consécutive à des modifications de la flore intestinale reliées à l'antibiothérapie après 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 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 une administration répétée (au moyen d'une sonde pharyngée) de doses allant jusqu'à 1 400 mg/kg/jour, une fertilité réduite 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 maximales 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.

### **Mutagenicité**

Des essais *in vitro* ont été réalisés pour évaluer la capacité d'alkylation et l'effet mutagène de la fosfomycine. La fosfomycine n'a présenté aucun effet alkylant. Lors du test d'Ames effectué sur des souches de *Salmonella typhimurium* (TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 et TA 1538, avec et sans ajout d'homogénat de foies de rats), aucun effet mutagène n'a été observé après exposition à des doses de fosfomycine allant jusqu'à 1 600 µg/mL.

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE  
DE VOTRE MÉDICAMENT  
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT**

**IVOZFO™  
fosfomycine pour injection**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **IVOZFO™**. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout au sujet du médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**IVOZFO™**.

**Mises en garde et précautions importantes**

- IVOZFO™ contient du sodium.
- Chaque gramme d'IVOZFO™ contient 320 mg de sodium. Cela équivaut à 16 % de l'apport quotidien maximal recommandé en sodium pour un adulte.
- Votre médecin sera particulièrement prudent avec ce médicament si vous recevez plus de 16 g d'IVOZFO™ par jour.
- Votre médecin surveillera les électrolytes dans votre sang, y compris vos taux de sodium, pendant que vous recevez IVOZFO™.
- Avant de recevoir IVOZFO™, veuillez mentionner, le cas échéant, tout problème de santé que vous éprouvez parmi les suivants : troubles cardiaques, tension artérielle élevée, hyperaldostéronisme (production excessive d'une hormone appelée aldostérone), cirrhose (tissu cicatriciel) du foie, troubles rénaux, taux élevés de sodium dans le sang, ou liquide dans vos poumons.
- IVOZFO™ contient du sodium qui pourrait aggraver ces troubles.

**Pourquoi IVOZFO™ est-il utilisé?**

IVOZFO™ est utilisé chez les adultes et les enfants pour traiter les infections des organes/systèmes suivants :

- poumons
- os
- reins et vessie
- cerveau (infection appelée méningite)
- sang (causée par l'une ou l'autre des infections ci-dessus)

IVOZFO™ 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™ ne traitent que les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales, comme le rhume banal.

### **Comment IVOZFO™ agit-il?**

IVOZFO™ 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 d'IVOZFO™?**

Ingrédient médicinal : fosfomycine sodique  
Ingrédient non médicinal : acide succinique

IVOZFO™ ne contient aucun agent de conservation.

### **IVOZFO™ est offert sous les formes posologiques suivantes :**

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

### **Ne prenez pas IVOZFO™ si vous êtes :**

- allergique à la fosfomycine
- allergique à l'acide succinique, qui est l'ingrédient non médicinal dans IVOZFO™
- allergique à l'un des composants du contenant

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre IVOZFO™, 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 troubles cardiaques
- avez une pression artérielle élevée (hypertension)
- êtes atteint d'hyperaldostéronisme, c'est-à-dire la production excessive d'une hormone appelée aldostérone
- présentez un taux élevé de sodium dans votre sang
- avez trop de liquide dans vos poumons, un trouble appelé œdème pulmonaire
- avez des troubles rénaux (votre médecin pourrait devoir alors modifier la dose que vous recevez)
- présentez une cirrhose (tissu cicatriciel) du foie
- êtes enceinte ou envisagez de le devenir
- 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 médecin ou à votre pharmacien avant de recevoir ce médicament. Si vous êtes enceinte, IVOZFO™ pourrait passer à votre bébé dans l'utérus. Il pourrait également passer à votre bébé dans le lait maternel. Si vous êtes enceinte ou allaitez, votre médecin décidera si vous pouvez recevoir ce médicament.

### *Contenu en sodium*

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

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

### **Comment prendre IVOZFO™ :**

- IVOZFO™ vous sera administré par un professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé reconstituera et diluera davantage IVOZFO™ avant de vous l'administrer.
- IVOZFO™ 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 la santé.

### **Dose habituelle :**

- Votre médecin décidera de la quantité d'IVOZFO™ 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 avez des problèmes de reins ou avez besoin de 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 croyez avoir pris trop d'IVOZFO™, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.
---

### **Dose oubliée :**

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



## Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à IVOZFO™?

En prenant IVOZFO™, 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 pourraient comprendre les suivants :

- Nausées, haut-le-cœur, vomissements, maux d'estomac ou diarrhée légère
- Altérations du goût
- Essoufflement
- Éruptions cutanées (rash)
- Diminution de l'appétit
- Maux de tête
- Sensation d'étourdissement ou de vertige
- Fatigue
- Confusion
- Gonflement dû à la rétention d'eau (œdème)
- Trouble de la vision

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
<b>COURANT</b>			
<b>Hypokaliémie</b> (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		√	
<b>Hypernatrémie</b> (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		√	
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Problèmes de foie</b> : douleur abdominale, urine foncée, fatigue, selles de couleur claire, perte d'appétit, nausées, vomissements, jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse)		√	

<b>RARE</b>			
<b>Anémie</b> (baisse des globules rouges) : vertiges, sensation de fatigue et de faiblesse, perte d'énergie, teint pâle, essoufflement		√	
<b>Éosinophilie</b> (élévation du nombre de certains globules blancs) : douleur abdominale, éruptions cutanées, perte de poids, respiration sifflante		√	
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Réaction allergique</b> : difficulté à respirer, difficulté à avaler, fièvre, urticaire, démangeaison de la peau, éruptions cutanées, enflure de la langue, de la gorge ou du visage		√	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Colite à <i>Clostridium difficile</i></b> (inflammation des intestins) : douleur ou sensibilité abdominale, fièvre, diarrhée grave (sanglante ou aqueuse)		√	
<b>Crise d'asthme ou insuffisance cardiaque</b> : essoufflement, respiration sifflante ou sensation de serrement dans la poitrine		√	
<b>Tachycardie</b> (accélération du rythme cardiaque)		√	
<b>Neutropénie</b> (baisse des globules blancs) : malaises, sensation de fatigue, fièvre, symptômes pseudo-grippaux, infections		√	
<b>Thrombocytopénie</b> (baisse des plaquettes dans le sang) : saignement, ecchymoses (bleus), fatigue, faiblesse		√	
<b>Hypophosphatémie</b> (faible taux de phosphate dans le sang) : confusion, coma, fatigue, faiblesse musculaire		√	

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

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé comme suit :

- En visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- En composant le 1-866-234-2345 (numéro sans frais).

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Conservation :**

- 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 25 °C dans les sacs de PVC ou à une température de 2 à 8 °C dans les fioles pendant une période maximale de 48 heures.

### **Pour en savoir davantage au sujet d'IVOZFO™ :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document peut être obtenu sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), sur le site Web du fabricant ([www.veritypharma.com](http://www.veritypharma.com)) ou en téléphonant au 1-888-877-4414.

Le présent dépliant a été rédigé par Verity Pharmaceuticals.

Dernière révision : 1<sup>er</sup> mai 2019

© 2019 VERITY PHARMACEUTICALS INC.