

### **Annexe III**

#### **Amendements à apporter aux rubriques pertinentes des informations sur le produit**

*Remarque :*

Ces amendements à apporter aux rubriques pertinentes des informations sur le produit sont le résultat de la procédure de saisine.

Les informations sur le produit peuvent être ultérieurement mises à jour par les autorités compétentes des États membres, en concertation avec l'État membre de référence, le cas échéant, conformément aux procédures établies au titre III, chapitre 4, de la directive 2001/83/CE.

## **RÉSUME DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## Poudre pour solution pour perfusion

### 4. INFORMATIONS CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

[Cette rubrique doit se présenter comme indiqué ci-dessous. Les indications ne doivent être mises en œuvre que si le produit a déjà été approuvé pour l'affection]

<Nom de fantaisie> est indiqué dans tous les groupes d'âge pour le traitement des infections suivantes lorsque l'utilisation des agents antibactériens couramment recommandés pour leur traitement initial est considérée inappropriée (voir les rubriques 4.2, 4.4 et 5.1) :

- infections compliquées des voies urinaires
- endocardite infectieuse
- infections osseuses et articulaires
- pneumonie nosocomiale, y compris pneumonie acquise sous ventilation
- infections compliquées de la peau et des tissus mous
- méningite bactérienne
- infections intra-abdominales compliquées
- bactériémie survenant en association avec l'une des infections indiquées ci-dessus ou suspectée d'y être associée

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

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

[Cette rubrique doit se présenter comme suit :]

##### Posologie

La dose quotidienne de fosfomycine est déterminée en fonction de l'indication, de la sévérité et du site de l'infection, de la sensibilité du ou des agents pathogènes à la fosfomycine et de la fonction rénale. Chez les enfants, elle est également déterminée selon l'âge et le poids corporel.

[Cette rubrique doit se présenter comme indiqué ci-dessous. Le tableau ci-dessous doit uniquement inclure les informations posologiques pour les indications approuvées, conformément à la rubrique 4.1]

Adultes et adolescents ( $\geq 12$  ans) ( $\geq 40$  kg) :

Les recommandations posologiques générales pour les adultes et les adolescents dont la clairance de la créatinine estimée est  $> 80$  ml/min sont les suivantes :

**Tableau 1 – Posologie chez les adultes et les adolescents ayant une ClCr  $> 80$  ml/min**

Indication	Dose journalière
Infections compliquées des voies urinaires	12 à 24 g <sup>a</sup> en 2 à 3 doses fractionnées
Endocardite infectieuse	12 à 24 g <sup>a</sup> en 2 à 3 doses fractionnées
Infections osseuses et articulaires	12 à 24 g <sup>a</sup> en 2 à 3 doses fractionnées
Pneumonie nosocomiale, y compris pneumonie acquise sous ventilation	12 à 24 g <sup>a</sup> en 2 à 3 doses fractionnées

Infections compliquées de la peau et des tissus mous	12 à 24 g <sup>a</sup> en 2 à 3 doses fractionnées
Méningite bactérienne	16 à 24 g <sup>a</sup> en 3 à 4 doses fractionnées
Infections intra-abdominales compliquées	12 à 24 g <sup>a</sup> en 2 à 3 doses fractionnées
Bactériémie survenant en association avec l'une des infections indiquées ci-dessus ou suspectée d'y être associée	12 à 24 g <sup>a</sup> en 2 à 3 doses fractionnées

Les doses individuelles ne doivent pas dépasser 8 g.

<sup>a</sup> Le schéma à dose élevée en 3 doses fractionnées doit être utilisé dans les infections sévères connues ou suspectées d'être causées par des bactéries moins sensibles.

Les données sur la sécurité sont limitées, en particulier pour des doses excédant 16 g/jour. Une prudence particulière est conseillée lorsque ces doses sont prescrites.

[Cette rubrique doit se présenter comme suit :]

#### Durée du traitement

La durée du traitement doit prendre en compte le type d'infection, la sévérité de l'infection, ainsi que la réponse clinique du patient.

#### Patients âgés

Les doses recommandées pour les adultes doivent être utilisées chez les patients âgés. La prudence est recommandée lorsque l'utilisation de doses à l'extrême supérieure de la plage recommandée est envisagée (voir également les recommandations concernant la posologie pour les patients atteints d'insuffisance rénale).

#### Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine estimée est entre 40 et 80 ml/min. Cependant, la prudence est de rigueur dans ces cas, en particulier si des doses à l'extrême supérieure de la plage recommandée sont envisagées.

Chez les patients dont la fonction rénale est altérée, la dose de fosfomycine doit être ajustée selon le degré d'insuffisance rénale.

La titration de la dose doit se baser sur les valeurs de clairance de la créatinine.

Le Tableau 2 présente les ajustements posologiques recommandés pour les patients dont la ClCr est inférieure à 40 ml/min :

**Tableau 2 – Ajustements posologiques recommandés pour les patients dont la ClCr est inférieure à 40 ml/min**

Cl <sub>CR</sub> du patient	Cl <sub>CR</sub> du patient/Cl <sub>CR</sub> normale	Posologie quotidienne recommandée <sup>a</sup>
40 ml/min	0,333	70 % (en 2 à 3 doses fractionnées)
30 ml/min	0,250	60 % (en 2 à 3 doses fractionnées)
20 ml/min	0,167	40 % (en 2 à 3 doses fractionnées)
10 ml/min	0,083	20 % (en 1 à 2 doses fractionnées)

<sup>a</sup> La dose est exprimée sous forme d'un pourcentage de la dose qui aurait été considérée comme appropriée si la fonction rénale du patient était normale, telle que calculée selon la formule de Cockcroft-Gault.

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

#### *Patients suivant une thérapie de substitution rénale*

Les patients sous dialyse intermittente chronique (toutes les 48 heures) doivent recevoir 2 g de fosfomycine à la fin de chaque séance de dialyse.

Pendant l'hémofiltration veino-veineuse continue (HFVVC post-dilution), la fosfomycine est éliminée de manière efficace. Les patients faisant l'objet d'une HFVVC post-dilution ne requièrent aucun ajustement posologique (voir rubrique 5.2).

#### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

#### *Population pédiatrique*

Les recommandations de dose sont basées sur des données très limitées.

##### Nouveau-nés, nourrissons et enfants âgés de < 12 ans (< 40 kg)

La posologie de la fosfomycine chez les enfants doit se baser sur l'âge et le poids corporel (p.c.) :

**Tableau 13 – Posologie chez les enfants et les nouveau-nés**

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

<sup>a</sup> Somme de l'âge gestationnel et de l'âge postnatal

<sup>b</sup> Le schéma à dose élevée peut être envisagé pour des infections sévères et/ou des infections graves (comme la méningite), en particulier lorsqu'elles sont connues ou suspectées d'être causées par des organismes de sensibilité modérée.

Aucune recommandation de dose ne peut être faite pour les enfants atteints d'insuffisance rénale.

#### Mode d'administration

<Nom de fantaisie> est destiné à une utilisation par voie intraveineuse.

La durée de la perfusion doit être d'au moins 15 minutes pour la présentation de 2 g, d'au moins 30 minutes pour les présentations de 3, 4 et 5 g, et d'au moins 60 minutes pour la présentation de 8 g.

Étant donné que des effets nocifs peuvent résulter d'une administration accidentelle par voie intraartérielle de produits n'étant pas spécifiquement recommandés pour un traitement par voie intraartérielle, il est essentiel de s'assurer que la fosfomycine est administrée uniquement dans les veines.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

#### **Rubrique 4.3 Contre-indications**

[Cette rubrique doit se présenter comme suit :]

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

#### **Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

[Cette rubrique doit se présenter comme suit :]

##### Risque de sélection de souches résistantes et nécessité d'un traitement d'association

Il a été constaté *in vitro* que la fosfomycine sélectionne rapidement des mutants résistants. En outre, l'utilisation de la fosfomycine seule par voie intraveineuse a été associée à la sélection de souches résistantes dans les études cliniques. Dans la mesure du possible, il est recommandé d'administrer la fosfomycine dans le cadre d'un schéma thérapeutique antibactérien d'association pour réduire le risque de sélection de souches résistantes.

##### Limites des données cliniques

Les données cliniques à l'appui de l'utilisation de la fosfomycine par voie intraveineuse pour le traitement de certaines des indications figurant sur la liste sont limitées du fait d'un manque d'essais randomisés contrôlés adéquats. En outre, divers schémas posologiques ont été utilisés et aucun schéma posologique par voie intraveineuse unique n'est fortement appuyé par des données d'essai clinique. Il est recommandé de sélectionner la fosfomycine pour traiter les indications figurant sur la liste uniquement lorsque l'utilisation des agents antibactériens couramment recommandés pour leur traitement initial est considérée inappropriée.

##### Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales, notamment anaphylaxie et choc anaphylactique, peuvent survenir pendant le traitement par fosfomycine (voir les rubriques 4.3 et 4.8). Si de telles réactions se produisent, le traitement par fosfomycine doit être immédiatement arrêté et des mesures d'urgence adéquates doivent être instaurées.

##### Diarrhée associée à *Clostridioides difficile*

Des cas de colite associée à *Clostridioides difficile* et de colite pseudo-membraneuse ont été rapportés avec la fosfomycine et leur sévérité variait de légère à engageant le pronostic vital (voir rubrique 4.8). Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée pendant ou à la suite de l'administration de fosfomycine. Il convient d'envisager l'arrêt du traitement par fosfomycine et l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridioides difficile*. Les médicaments qui inhibent le péristaltisme ne doivent pas être administrés.

##### Taux de potassium et de sodium et risque de surcharge en sodium

Les taux de sodium et de potassium doivent être régulièrement surveillés chez les patients recevant de la fosfomycine, en particulier en cas de traitement prolongé. Compte tenu de la teneur élevée en sodium (0,32 grammes) par gramme de fosfomycine, le risque d'hypernatrémie et de surcharge liquidiennne doit être évalué avant d'instaurer le traitement, en particulier chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive ou de comorbidités sous-jacentes, telles qu'un syndrome néphrotique, une cirrhose du foie, une hypertension, de l'hyperaldostéronisme, un œdème pulmonaire ou une hypoalbuminémie, ainsi que chez les nouveau-nés faisant l'objet d'une restriction

sodique. Un régime alimentaire à faible teneur en sodium est recommandé pendant le traitement. Une augmentation de la durée de perfusion et/ou une réduction de la dose individuelle (avec une administration plus fréquente) peut également être envisagée. La fosfomycine peut diminuer les taux de potassium dans le sérum ou le plasma, par conséquent, une supplémentation en potassium doit toujours être envisagée.

#### Réactions hématologiques (y compris agranulocytose)

Chez des patients recevant de la fosfomycine par voie intraveineuse, des réactions hématologiques, notamment neutropénie ou agranulocytose, se sont produites (voir rubrique 4.8). Par conséquent, la numération leucocytaire doit être surveillée à intervalles réguliers et si de telles réactions se produisent, un traitement médical approprié doit être instauré.

#### Insuffisance rénale

Chez les patients dont la fonction rénale est altérée, ajuster la posologie selon le grade de l'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

#### Excipients

*[Un avertissement doit être ajouté dans cette rubrique concernant tout excipient pouvant entraîner des effets secondaires indésirables chez les patients présentant des troubles métaboliques spécifiques (par exemple, intolérance au fructose, syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, déficit en sucrase/isomaltase) ou des allergies (par exemple, allergie contre l'agent colorant jaune orangé [E110]). Chaque titulaire de l'AMM devra mentionner le ou les excipients pertinents et le ou les avertissements connexes pour sa ou ses formulations.]*

### ***Rubrique 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions***

*[Cette rubrique doit se présenter comme suit :]*

#### Préoccupations spécifiques liées au déséquilibre de l'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant un traitement antibiotique. La sévérité de l'infection ou de l'inflammation, l'âge du patient et son état de santé général semblent constituer des facteurs de risque. Dans ces circonstances, il est difficile de déterminer dans quelle mesure l'infection elle-même ou son traitement joue un rôle dans le déséquilibre de l'INR. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont davantage impliquées, en particulier : fluoroquinolones, macrolides, cyclines, cotrimoxazole et certaines céphalosporines.

### ***Rubrique 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement***

*[Cette rubrique doit se présenter comme suit :]*

#### Grossesse :

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la fosfomycine administrée par voie intraveineuse chez la femme enceinte. La fosfomycine traverse le placenta. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). La fosfomycine ne doit par conséquent pas être prescrite aux femmes enceintes, sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques.

#### Allaitement :

Après l'administration de fosfomycine, de faibles quantités ont été retrouvées dans le lait maternel humain. Seules de rares informations sont disponibles sur l'utilisation de la fosfomycine pendant l'allaitement, par conséquent, ce traitement n'est pas recommandé comme traitement de premier choix chez une femme qui allaite, en particulier si elle allaite un prématuré ou un nouveau-né. Aucun risque précis pour le nourrisson allaité n'a été démontré, cependant, comme avec tout autre antibiotique, un risque potentiel de changements dans la flore intestinale du nourrisson doit être pris en considération.

#### Fertilité :

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme. Chez les rats mâles et femelles, l'administration orale de fosfomycine jusqu'à 1 000 mg/kg/jour n'a pas altéré la fertilité (voir rubrique 5.3).

### **Rubrique 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

*[Cette rubrique doit se présenter comme suit :]*

Aucune étude spécifique n'a été réalisée mais les patients doivent être informés que des cas de confusion et d'asthénie ont été rapportés. Ces symptômes peuvent avoir une influence sur l'aptitude de certains patients à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir la rubrique 4.8).

### **Rubrique 4.8 Effets indésirables**

*[Cette rubrique doit se présenter comme suit :]*

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont : éruption cutanée érythémateuse, déséquilibre ionique (voir rubrique 4.4), réactions au site d'injection, dysgueusie et troubles gastro-intestinaux. Les autres effets indésirables importants comprennent le choc anaphylactique, la colite associée aux antibiotiques et la diminution du nombre de globules blancs (voir rubrique 4.4).

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont énumérés par système d'organes et fréquence en utilisant la convention suivante :

Très fréquent :  $\geq 1/10$

Fréquent :  $\geq 1/100, < 1/10$

Peu fréquent :  $\geq 1/1\,000, < 1/100$

Rare :  $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$

Très rare :  $< 1/10\,000$

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité.

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Fréquence indéterminée	Agranulocytose (transitoire), leucopénie, thrombocytopénie, neutropénie

<b>Affections du système immunitaire</b>	Très rare	Réactions anaphylactiques, notamment choc anaphylactique et hypersensibilité (voir rubrique 4.4)
<b>Affections du système nerveux</b>	Fréquent	Dysgueusie
	Peu fréquent	Maux de tête
<b>Investigations</b>	Fréquent	Hypernatrémie, hypokaliémie* (voir rubrique 4.4)
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Peu fréquent	Nausées, vomissements, diarrhée
	Fréquence indéterminée	Colite associée aux antibiotiques (voir rubrique 4.4)
<b>Affections hépatobiliaires</b>	Peu fréquent	Phosphatase alcaline sanguine augmentée (transitoire), élévation des transaminases (ALAT, ASAT), gamma GT augmentée
	Fréquence indéterminée	Hépatite
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Fréquent	Éruption érythémateuse
	Peu fréquent	Rash
	Fréquence indéterminée	Angioédème, prurit, urticaire
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Fréquent	Phlébite au site d'injection
	Peu fréquent	Asthénie

\* voir la rubrique ci-dessous (Description d'effets indésirables particuliers)

#### Description d'effets indésirables particuliers :

L'hypokaliémie peut entraîner des symptômes diffus tels que faiblesse, fatigue ou œdème et/ou contractions musculaires. Les formes sévères peuvent entraîner une hyporéflexie et des arythmies cardiaques. L'hypernatrémie peut être associée à une soif, une hypertension et des signes de surcharge liquidienne comme un œdème (voir rubrique 4.4). Les formes sévères peuvent entraîner une confusion, une hyperréflexie, des convulsions et un coma.

#### Population pédiatrique

Les données disponibles sur la sécurité dans la population pédiatrique sont limitées. Il peut être attendu que la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables soient similaires à ceux dans la population adulte.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

#### **Rubrique 4.9 Surdosage**

[Cette rubrique doit se présenter comme suit :]

L'expérience concernant le surdosage de la fosfomycine est limitée. Des cas d'hypotonie, de somnolence, de troubles électrolytiques, de thrombocytopénie et d'hypoprothrombinémie ont été rapportés avec la fosfomycine administrée par voie parentérale. En cas de surdosage, le patient doit être surveillé (particulièrement les taux d'électrolytes dans le plasma/sérum) et recevoir un traitement symptomatique et de soutien. La réhydratation est recommandée pour favoriser l'élimination de la substance active dans les urines. La fosfomycine est éliminée efficacement de l'organisme par hémodialyse avec une demi-vie d'élimination moyenne de 4 heures environ.

#### **Rubrique 5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

[Cette rubrique doit se présenter comme suit :]

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique ; autres antibactériens

Code ATC : J01XX01

##### Mécanisme d'action

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

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

##### Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

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

##### Mécanisme de résistance

Le principal mécanisme de résistance est une mutation chromosomique entraînant une altération des systèmes de transport de la fosfomycine bactérienne. D'autres mécanismes de résistance, qui sont transmis par les plasmides ou les transposons, entraînent l'inactivation enzymatique de la fosfomycine via la liaison de la molécule au glutathion ou via le clivage de la liaison carbone-phosphore dans la molécule de fosfomycine, respectivement.

##### Résistance croisée

On ignore s'il existe une résistance croisée entre la fosfomycine et d'autres classes d'antibiotiques.

##### Concentrations critiques pour les antibiogrammes

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes (tableau des concentrations critiques de l'EUCAST, version 10) :

Espèce	sensible	résistant
<i>Enterobacteriales</i>	≤ 32 mg/l	> 32 mg/l

<i>Staphylococcus</i> spp.	$\leq 32$ mg/l	$> 32$ mg/l
----------------------------	----------------	-------------

### Sensibilité

La prévalence de la résistance acquise des espèces individuelles peut varier en fonction de la géographie et au fil du temps. Des informations locales sur la situation de la résistance sont donc nécessaires, en particulier pour garantir le traitement approprié des infections sévères.

Les informations ci-dessous ne donnent qu'une indication approximative de la probabilité que le micro-organisme soit sensible ou non à la fosfomycine.

### **Espèces couramment sensibles**

#### ***Microorganismes aérobies à Gram positif***

*Staphylococcus aureus*

#### ***Microorganismes aérobies à Gram négatif***

*Citrobacter freundii*

*Citrobacter koseri*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Neisseria meningitidis*

*Salmonella enterica*

#### ***Microorganismes anaérobies***

*Fusobacterium* spp.

*Peptococcus* spp.

*Peptostreptococcus* spp.

### **Espèces pour lesquelles une résistance acquise pourrait constituer un problème**

#### ***Microorganismes aérobies à Gram positif***

*Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus pneumoniae*

*Enterococcus* spp.

#### ***Microorganismes aérobies à Gram négatif***

*Enterobacter cloacae*

*Klebsiella aerogenes*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumonia*

*Proteus mirabilis*

*Pseudomonas aeruginosa*\*

*Serratia marcescens*

#### ***Microorganismes anaérobies à Gram positif***

*Clostridium* spp.

### **Espèces naturellement résistantes**

#### ***Microorganismes aérobies à Gram positif***

*Staphylococcus saprophyticus*

*Streptococcus pyogenes*

#### ***Microorganismes aérobies à Gram négatif***

*Legionella pneumophila*

*Morganella morganii*

*Stenotrophomonas maltophilia*

#### ***Microorganismes anaérobies à Gram négatif***

*Bacteroides* spp.

## **Autres microorganismes**

*Chlamydia* spp.

*Chlamydophila* spp.

*Mycoplasma* spp.

## **Rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

[Cette rubrique doit se présenter comme suit :]

### Pharmacocinétique

Une perfusion intraveineuse unique de 4 g et 8 g de fosfomycine administrée à 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 était d'environ 2 heures. Chez les personnes âgées et/ou chez des sujets de sexe masculin et féminin gravement malades, des doses intraveineuses uniques de 8 g de fosfomycine ont entraîné des  $C_{max}$  et demi-vies plasmatiques moyennes d'environ 350 à 380 µg/ml et 3,6 à 3,8 h, respectivement.

### *Distribution*

Le volume de distribution apparent de la fosfomycine est d'environ 0,30 l/kg de poids corporel. La fosfomycine est bien distribuée dans les tissus. Des concentrations élevées sont atteintes dans les yeux, les os, les sécrétions de plaie, la musculature, les tissus cutanés, les tissus sous-cutanés, les poumons et la bile. Chez les patients présentant une inflammation des méninges, les concentrations dans le liquide céphalorachidien atteignent environ 20 % à 50 % des taux sériques correspondants. La fosfomycine traverse la barrière placentaire. De faibles quantités ont été retrouvées dans le lait maternel humain (environ 8 % des concentrations sériques). La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable.

### *Métabolisme*

La fosfomycine n'est pas métabolisée par le foie et ne suit pas la circulation entérohépatique. Aucune accumulation n'est par conséquent à prévoir chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

### *Élimination*

La quantité de fosfomycine administrée à des adultes en bonne santé est éliminée à 80 à 90 % par les reins 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.-à-d. que la molécule biologiquement active est éliminée. Chez les patients ayant une fonction rénale normale ou légèrement à modérément altérée (clairance de la créatinine ≥ 40 ml/min), environ 50 % à 60 % de la dose totale est excrétée dans les 3 à 4 premières heures.

### *Linéarité*

La fosfomycine présente un comportement pharmacocinétique linéaire après la perfusion intraveineuse de doses utilisées pour le traitement.

### *Populations particulières*

Les données disponibles pour les populations particulières sont très limitées.

#### *Personnes âgées*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge seul. Cependant, la fonction rénale doit être évaluée et la dose doit être réduite en cas de signe d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

#### *Population pédiatrique*

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 ayant une fonction rénale normale est généralement comparable à celle de sujets adultes en bonne santé. Cependant, chez les nouveau-nés et nourrissons en bonne santé rénale jusqu'à 12 mois, le débit de filtration glomérulaire est diminué sur le plan physiologique par rapport aux enfants plus âgés et aux adultes. Cette diminution est associée à une prolongation de la demi-vie d'élimination de la fosfomycine dépendante du stade de maturation rénale.

#### *Insuffisance rénale*

Chez les patients dont la fonction rénale est altérée, la demi-vie d'élimination est augmentée proportionnellement au degré d'insuffisance rénale. Les patients dont les valeurs de clairance de la créatinine sont de 40 ml/min ou moins nécessitent des ajustements posologiques (voir également la rubrique 4.2. « Insuffisance rénale » pour plus de détails).

Dans une étude examinant 12 patients sous HFVVC, des hémofiltres en polyéthylène sulfone habituels, de surface de membrane de 1,2 m<sup>2</sup> et de débit moyen d'ultrafiltration de 25 ml/min, ont été employés. Dans ce contexte clinique, les valeurs moyennes de clairance plasmatique et de demi-vie d'élimination plasmatique étaient respectivement de 100 ml/min et de 12 h.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement posologique n'est requis chez les patients présentant une insuffisance hépatique, puisque la pharmacocinétique de la fosfomycine n'est pas affectée dans ce groupe de patients.

### **Rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique**

*[Cette rubrique doit se présenter comme suit :]*

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune donnée de carcinogénicité n'est disponible pour la fosfomycine.

## **Fosfomycine trométamol granulés pour solution buvable (3 g)**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

[*Cette rubrique doit se présenter comme indiqué ci-dessous. Les indications ne doivent être mises en œuvre que si le produit a déjà été approuvé pour l'affection*]

<Nom de fantaisie> est indiqué dans (voir rubrique 5.1) :

- le traitement de la cystite aiguë non compliquée chez les femmes et les adolescentes
- la prophylaxie antibiotique périopératoire des biopsies transrectales de la prostate chez l'homme adulte

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

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

[*Cette rubrique doit se présenter comme suit :*]

#### Posologie

*Cystite aiguë non compliquée chez les femmes adultes et adolescentes (> 12 ans) : administration unique de 3 g de fosfomycine.*

*Prophylaxie antibiotique périopératoire des biopsies transrectales de la prostate chez l'homme adulte : 3 g de fosfomycine 3 heures avant l'intervention et 3 g de fosfomycine 24 heures après l'intervention.*

*Insuffisance rénale :*

L'utilisation de <Nom de fantaisie> n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 10 ml/min, voir rubrique 5.2).

*Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de <Nom de fantaisie> chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

#### Mode d'administration

Voie orale.

Dans l'indication de la cystite aiguë non compliquée chez les femmes adultes et adolescentes, le médicament doit être pris à jeun (environ 2 à 3 heures avant ou 2 à 3 heures après un repas), de préférence avant le coucher et après la vidange de la vessie.

La dose doit être dissoute dans un verre d'eau et prise immédiatement après sa préparation.

### **4.3 Contre-indications**

[*Cette rubrique doit se présenter comme suit :*]

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

[*Cette rubrique doit se présenter comme suit :*]

#### Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité graves et parfois fatales, notamment anaphylaxie et choc anaphylactique, peuvent survenir pendant le traitement par fosfomycine (voir rubriques 4.3 et 4.8). Si de telles réactions se produisent, le traitement par fosfomycine doit être immédiatement arrêté et des mesures d'urgence adéquates doivent être instaurées.

#### Diarrhée associée à *Clostridioides difficile*

Des cas de colite associée à *Clostridioides difficile* et de colite pseudo-membraneuse ont été rapportés avec la fosfomycine et leur sévérité variait de légère à engageant le pronostic vital (voir rubrique 4.8). Par conséquent, il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée pendant ou à la suite de l'administration de fosfomycine. Il convient d'envisager l'arrêt du traitement par fosfomycine et l'administration d'un traitement spécifique contre *Clostridioides difficile*. Les médicaments qui inhibent le péristaltisme ne doivent pas être administrés.

#### Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité de <Nom de fantaisie> n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Par conséquent, ce médicament ne doit pas être utilisé dans cette tranche d'âge (voir rubrique 4.2).

#### Infections persistantes et patients de sexe masculin

En cas d'infections persistantes, un examen approfondi et une réévaluation du diagnostic est recommandée, car cela est souvent dû à des infections des voies urinaires compliquées ou à la prévalence de pathogènes résistants (par ex., *Staphylococcus saprophyticus*, voir rubrique 5.1). En général, les infections des voies urinaires chez les patients de sexe masculin doivent être considérées comme des infections urinaires compliquées pour lesquelles ce médicament n'est pas indiqué (voir rubrique 4.1).

#### Excipients

*[Un avertissement doit être ajouté dans cette rubrique concernant tout excipient pouvant entraîner des effets secondaires indésirables chez les patients présentant des troubles métaboliques spécifiques (par exemple, intolérance au fructose, syndrome de malabsorption du glucose et du galactose, déficit en sucrase/isomaltase) ou des allergies (par exemple, allergie au colorant jaune orangé [E110]). Chaque titulaire de l'AMM devra mentionner le ou les excipients pertinents et la ou les mises en garde correspondantes pour sa ou ses formulations.]*

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

*[Cette rubrique doit se présenter comme suit :]*

#### Métoclopramide :

Il a été démontré que l'administration concomitante de métoclopramide diminue les concentrations sériques et urinaires en fosfomycine et qu'elle doit être évitée.

D'autres médicaments qui augmentent la motilité gastro-intestinale peuvent produire des effets similaires.

#### Effet des aliments :

Les aliments peuvent retarder l'absorption de la fosfomycine, avec pour conséquence une légère diminution des taux plasmatiques et des concentrations urinaires maximaux. Il est par conséquent préférable de prendre le médicament à jeun ou environ 2 à 3 heures après les repas.

#### Problèmes spécifiques relatifs à la modification de l'INR :

De nombreux cas d'augmentation de l'activité des anticoagulants oraux ont été rapportés chez des patients recevant un traitement antibiotique. Les facteurs de risque comprennent une infection ou une inflammation sévère, l'âge et un mauvais état de santé général. Dans ces circonstances, il est difficile de déterminer si la modification de l'INR est due à la maladie infectieuse ou à son traitement. Cependant, certaines classes d'antibiotiques sont plus souvent impliquées, en particulier : fluoroquinolones, macrolides, cyclines, cotrimoxazole et certaines céphalosporines.

#### Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

[*Cette rubrique doit se présenter comme suit :*]

#### Grossesse :

Les données disponibles sur la sécurité du traitement par la fosfomycine pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de la grossesse (n = 152) sont limitées. Ces données n'ont mis en évidence aucun signal de sécurité en ce qui concerne la tératogénicité jusqu'à maintenant. La fosfomycine traverse le placenta.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

<Nom de fantaisie> doit être utilisé pendant la grossesse uniquement si cela est vraiment nécessaire.

#### Allaitement :

La fosfomycine est excrétée en faibles quantités dans le lait maternel humain. Si cela est vraiment nécessaire, une dose orale unique de fosfomycine peut être utilisée pendant l'allaitement.

#### Fertilité :

Aucune donnée n'est disponible chez l'homme. Chez les rats mâles et femelles, l'administration orale de fosfomycine jusqu'à 1 000 mg/kg/jour n'a pas altéré la fertilité.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

[*Cette rubrique doit se présenter comme suit :*]

Aucune étude spécifique n'a été réalisée, mais les patients doivent être informés que des cas de sensations vertigineuses ont été rapportés. Ces symptômes peuvent avoir une influence sur l'aptitude de certains patients à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.8).

### **4.8 Effets indésirables**

[*Cette rubrique doit se présenter comme suit :*]

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents après l'administration d'une dose unique de fosfomycine trométamol concernent les voies gastro-intestinales, et sont principalement des diarrhées. Ces effets sont habituellement de durée limitée et disparaissent spontanément.

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau suivant présente les effets indésirables qui ont été rapportés avec l'utilisation de la fosfomycine trométamol lors des essais cliniques ou après la mise sur le marché.

Les effets indésirables sont énumérés par système d'organes et fréquence en utilisant la convention suivante :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$ ) ; très rare ( $< 1/10\,000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables		
	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Vulvovaginite		
Affections du système immunitaire			Réactions anaphylactiques, notamment choc anaphylactique et hypersensibilité (voir rubrique 4.4)
Affections du système nerveux	Céphalées, sensation vertigineuse		
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, nausées, dyspepsie, douleur abdominale	Vomissements	Colite associée aux antibiotiques (voir rubrique 4.4)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash, urticaire, prurit	Angioédème

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

#### **4.9 Surdosage**

*[Cette rubrique doit se présenter comme suit :]*

L'expérience concernant des cas de surdosage avec la fosfomycine par voie orale est limitée. Des cas d'hypotonie, de somnolence, de troubles électrolytiques, de thrombocytopénie et d'hypoprothrombinémie ont été rapportés avec la fosfomycine administrée par voie parentérale.

En cas de surdosage, le patient doit être surveillé (particulièrement les taux plasmatiques/sériques d'électrolytes) et recevoir un traitement symptomatique et de soutien. La réhydratation est recommandée pour favoriser l'élimination urinaire de la substance active. La fosfomycine est éliminée efficacement de l'organisme par hémodialyse avec une demi-vie d'élimination moyenne de 4 heures environ.

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

*[Cette rubrique doit se présenter comme suit :]*

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique ; autres antibactériens.

Code ATC : J01XX01

Mécanisme d'action :

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

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

#### Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Des données limitées indiquent que la fosfomycine agit le plus probablement de manière temps-dépendante.

#### Mécanisme de résistance

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

#### Résistance croisée

Il n'y a pas de résistance croisée connue entre la fosfomycine et d'autres classes d'antibiotiques.

#### Concentrations critiques

Les concentrations critiques de sensibilité établies par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) sont les suivantes (tableau des concentrations critiques de l'EUCAST, version 10) :

Espèce	sensible	résistant
<i>Enterobacteriales</i>	≤ 32 mg/L	> 32 mg/L

#### Prévalence de la résistance acquise

La prévalence de la résistance acquise des espèces individuelles peut varier en fonction de la géographie et du temps. Des informations sur les résistances locales sont donc nécessaires, en particulier pour pouvoir garantir un traitement approprié des infections sévères.

Le tableau suivant est basé sur les données issues des programmes et des études de surveillance. Il comprend les espèces pertinentes dans les indications approuvées :

#### **Espèces couramment sensibles**

##### ***Microorganismes aérobies à Gram négatif***

*Escherichia coli*

##### **Espèces pour lesquelles une résistance acquise pourrait constituer un problème**

##### ***Microorganismes aérobies à Gram positif***

*Enterococcus faecalis*

##### ***Microorganismes aérobies à Gram négatif***

*Klebsiella pneumonia*

*Proteus mirabilis*

#### **Espèces naturellement résistantes**

##### ***Microorganismes aérobies à Gram positif***

*Staphylococcus saprophyticus*

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

[Cette rubrique doit se présenter comme suit :]

### Absorption

Après l'administration orale d'une dose unique, la fosfomycine trométamol a une biodisponibilité absolue d'environ 33 % à 53 %. La vitesse et le degré d'absorption sont réduits par la prise d'aliments, mais la quantité totale de substance active excrétée dans l'urine au fil du temps est la même. Les concentrations urinaires moyennes en fosfomycine sont maintenues au-dessus du seuil de CMI de 128 µg/ml pendant au moins 24 heures après l'administration d'une dose orale de 3 g à jeun ou après un repas, mais le délai pour atteindre les concentrations maximales dans l'urine est retardé de 4 h. La fosfomycine trométamol subit une circulation entérohépatique.

### Distribution

La fosfomycine ne semble pas être métabolisée. La fosfomycine est distribuée dans les tissus, y compris dans les reins et la paroi de la vessie. La fosfomycine ne se lie pas aux protéines plasmatiques et traverse la barrière placentaire.

### Élimination

La fosfomycine est excrétée sous forme inchangée principalement par les reins par filtration glomérulaire (40 % à 50 % de la dose est retrouvée dans les urines) avec une demi-vie d'élimination d'environ 4 heures après la prise par voie orale et dans une moindre mesure, dans les selles (18 - 28 % de la dose). Même lorsque les aliments retardent l'absorption du médicament, la quantité totale de médicament excrétée dans l'urine au fil du temps est la même.

### Populations particulières

Chez les patients dont la fonction rénale est altérée, la demi-vie d'élimination est augmentée proportionnellement au degré d'insuffisance rénale. Les concentrations urinaires de fosfomycine chez les patients dont la fonction rénale est altérée restent efficaces pendant 48 heures après une dose habituelle si la clairance de la créatinine est supérieure à 10 ml/min.

Chez les personnes âgées, la clairance de la fosfomycine est réduite du fait de la diminution de la fonction rénale liée à l'âge.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

[Cette rubrique doit se présenter comme suit :]

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Aucune donnée de carcinogénicité n'est disponible pour la fosfomycine.

## **Fosfomycine calcique par voie orale**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

[Cette rubrique doit se présenter comme suit :]

<Nom de fantaisie> est indiqué pour le traitement des infections urinaires non compliquées chez les femmes.

#### **4.2 Posologie et mode d'administration**

*[La rubrique 4.2 ne doit conserver que les informations posologiques pertinentes pour l'utilisation de la fosfomycine calcique chez les adultes]*

## **NOTICE**

***Remarque : la notice existante doit être amendée pour refléter le libellé ci-dessous.***

## **Poudre pour solution pour perfusion**

### **1. Qu'est-ce que <Nom de fantaisie> et dans quels cas est-il utilisé**

[Cette section doit se présenter comme indiqué ci-dessous. Les indications ne doivent être mises en œuvre que si le produit a déjà été approuvé pour l'affection]

<Nom de fantaisie> contient la substance active fosfomycine. Il appartient à un groupe de médicaments appelés antibiotiques. Il agit en tuant certains types de microbes (bactéries) responsables de maladies infectieuses graves. Votre médecin a décidé de vous traiter avec <Nom de fantaisie> pour aider votre organisme à combattre une infection. Il est important que vous receviez un traitement efficace pour cette affection.

<Nom de fantaisie> est utilisé chez les adultes, les adolescents et les enfants pour traiter des infections bactériennes affectant :

- les voies urinaires
- le cœur - ce qu'on appelle parfois « endocardite »
- les os et les articulations
- les poumons - ce qu'on appelle « pneumonie »
- la peau et les tissus situés sous la peau
- le système nerveux central
- l'abdomen
- le sang, lorsque l'infection est causée par l'une des affections énumérées ci-dessus

### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser <Nom de fantaisie>**

[Cette section doit se présenter comme suit :]

#### **N'utilisez jamais <Nom de fantaisie> :**

- si vous êtes allergique à la fosfomycine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

#### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser <Nom de fantaisie> si vous souffrez de l'un des troubles suivants :

- problèmes cardiaques (insuffisance cardiaque), en particulier si vous prenez de la digitaline (en raison d'une possible hypokaliémie)
- tension artérielle élevée (hypertension)
- un trouble particulier du système hormonal (hyperaldostéronisme)
- taux élevés de sodium dans le sang (hyponatrémie)
- accumulation de liquide dans les poumons (œdème pulmonaire)
- problèmes rénaux. Votre médecin peut devoir modifier la dose de votre médicament (voir rubrique 3 dans cette notice).
- épisodes antérieurs de diarrhée après avoir pris ou reçu un autre antibiotique

## **Affections que vous devez surveiller**

<Nom de fantaisie> peut provoquer des effets indésirables graves. Ceux-ci comprennent des réactions allergiques, une inflammation du gros intestin et une diminution du nombre de globules blancs. Vous devez surveiller certains symptômes pendant que vous prenez ce médicament, afin de réduire le risque de problèmes. Voir « Effets indésirables graves » dans la rubrique 4.

## **Autres médicaments et <Nom de fantaisie>**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

- anticoagulants, étant donné que leur capacité à prévenir la coagulation de votre sang pourrait être altérée par la fosfomycine et d'autres antibiotiques.

## **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de recevoir ce médicament.

La fosfomycine pourrait être transmise au bébé dans l'utérus ou par le lait maternel. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, votre médecin ne vous donnera ce médicament que lorsqu'il est clairement nécessaire.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Lorsque <Nom de fantaisie> est administré, il peut entraîner des effets secondaires tels que de la confusion mentale et de l'asthénie. Si ces effets se manifestent, évitez de conduire et d'utiliser des machines.

## **3. Comment utiliser <Nom de fantaisie>**

*[Cette section doit se présenter comme suit :]*

<Nom de fantaisie> vous est administré dans une veine (goutte-à-goutte) par un médecin ou un(e) infirmier/ère.

### **Posologie**

La dose que vous recevrez et la fréquence d'administration de la dose dépendra :

- du type et de la sévérité de votre infection
- de votre fonction rénale.

Chez les enfants, elle dépendra également

- du poids de l'enfant
- de l'âge de l'enfant

Si vous avez des problèmes rénaux ou avez besoin de dialyse, votre médecin peut devoir réduire votre dose de ce médicament

### **Voie et mode d'administration**

Voie intraveineuse.

<Nom de fantaisie> vous est administré dans une veine (goutte-à-goutte) par un médecin ou un(e) infirmier/ère. La perfusion durera habituellement de 15 à 60 minutes, en fonction de votre dose. Généralement, ce médicament est administré 2, 3 ou 4 fois par jour.

## Durée du traitement

Votre médecin décidera de la durée de votre traitement en fonction de la vitesse à laquelle votre état s'améliore. Lorsque l'on traite des infections bactériennes, il est important de terminer le cycle complet de traitement. Même une fois que la fièvre est tombée et que les symptômes se sont estompés, le traitement doit être poursuivi pendant quelques jours de plus.

Certaines infections, telles que les infections des os, peuvent nécessiter une période de traitement encore plus longue après la disparition des symptômes.

### **Si vous avez reçu plus de <Nom de fantaisie> que vous n'auriez dû**

Il est peu probable que votre médecin ou l'infirmier/ère vous administre trop de médicament. Interrogez-les immédiatement si vous pensez que vous avez reçu trop de ce médicament.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

*[Cette section doit se présenter comme suit :]*

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Effets indésirables graves**

#### **Informez votre médecin immédiatement si vous remarquez l'un des effets indésirables graves suivants – vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical en urgence :**

Signes d'une réaction allergique grave (très rare [peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000]). Ces signes peuvent comprendre : troubles de la respiration ou de la déglutition, respiration sifflante soudaine, sensation vertigineuse, gonflement des paupières, du visage, des lèvres ou de la langue, rash ou démangeaisons.

- Diarrhée sévère et persistante, qui peut être associée à une douleur abdominale ou de la fièvre (fréquence indéterminée). Cela peut être le signe d'une inflammation intestinale grave. Ne prenez pas de médicaments contre la diarrhée qui inhibent le transit intestinal (antipéristaltiques).
- Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (ictère, fréquence indéterminée). Cela peut être un signe précoce de problèmes hépatiques.
- Confusion mentale, contractions musculaires ou rythme cardiaque anormal. Cela pourrait être causé par des taux élevés de sodium dans le sang ou des niveaux faibles de potassium dans le sang (fréquent : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10).

**Informez votre médecin ou l'infirmier/ère dès que possible** si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

- Douleur, sensation de brûlure, rougeur ou gonflement le long de la veine qui est utilisée durant la perfusion de ce médicament (fréquent : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10).
- Vous saignez ou développez des ecchymoses plus facilement ou contractez davantage d'infections qu'à l'habitude. La raison pourrait en être que vous avez un faible nombre de globules blancs ou de plaquettes sanguines (fréquence indéterminée).

**Les autres effets indésirables peuvent inclure :**

Effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Perturbation du goût

Effets indésirables peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Sensation de malaise, vomissements ou diarrhée légère
- Céphalées
- Taux élevés d'enzymes hépatiques dans le sang, pouvant être associés à des problèmes de foie.
- Rash
- Faiblesse

Effets indésirables de fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Problèmes de foie (hépatite)
- Démangeaisons, éruption urticarienne

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

**Fosfomycine trométamol granulés pour solution buvable**

**1. Qu'est-ce que <Nom de fantaisie> et dans quels cas est-il utilisé**

*[Cette section doit se présenter comme suit :]*

<Nom de fantaisie> contient la substance active fosfomycine (sous forme de fosfomycine trométamol). C'est un antibiotique qui agit en tuant les bactéries qui peuvent causer des infections.

<Nom de fantaisie> est utilisé pour traiter les infections non compliquées de la vessie chez les femmes et les adolescentes.

<Nom de fantaisie> est utilisé en prophylaxie antibiotique des biopsies transrectales de la prostate chez l'homme adulte.

**2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre <Nom de fantaisie>**

*[Cette section doit se présenter comme suit :]*

**Ne prenez jamais <Nom de fantaisie> :**

- si vous êtes allergique à la fosfomycine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser <Nom de fantaisie> si vous souffrez de l'un des troubles suivants :

- infections persistantes de la vessie,
- antécédents de diarrhée après avoir pris un autre antibiotique.

### Affections que vous devez surveiller

<Nom de fantaisie> peut provoquer des effets indésirables graves. Ceux-ci comprennent des réactions allergiques et une inflammation du gros intestin. Vous devez surveiller certains symptômes pendant que vous prenez ce médicament, afin de réduire le risque de problèmes. Voir « Effets indésirables graves » dans la rubrique 4.

### **Enfants et adolescents**

Ne donnez pas ce médicament à des enfants âgés de moins de 12 ans, car sa sécurité et son efficacité n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge.

### **Autres médicaments et <Nom de fantaisie>**

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments obtenus sans ordonnance.

Cela est particulièrement important si vous prenez :

- **du métoclopramide** ou d'autres médicaments qui augmentent le mouvement des aliments dans l'estomac et les intestins, car ils peuvent réduire l'absorption de la fosfomycine par votre organisme,
- **des anticoagulants**, étant donné que leur capacité à prévenir la coagulation de votre sang pourrait être altérée par la fosfomycine et d'autres antibiotiques.

### **<Nom de fantaisie> avec des aliments**

Les aliments peuvent retarder l'absorption de la fosfomycine. Par conséquent, ce médicament doit être pris à jeun (2 à 3 heures avant ou 2 à 3 heures après un repas).

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Si vous êtes enceinte, votre médecin ne vous donnera ce médicament que lorsqu'il est vraiment nécessaire.

Les mères qui allaitent peuvent prendre une dose orale unique de ce médicament.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Vous pourriez présenter des effets indésirables, tels que des sensations vertigineuses, ce qui pourrait affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

## **3. Comment prendre <Nom de fantaisie>**

*[Cette section doit se présenter comme suit :]*

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

En cas de traitement d'une infection non compliquée de la vessie chez les femmes et les adolescentes, la dose recommandée est de 1 sachet de <Nom de fantaisie> (3 g de fosfomycine).

En cas d'utilisation en prophylaxie antibiotique des biopsies transrectales de la prostate chez l'homme adulte, la dose recommandée est de 1 sachet de <Nom de fantaisie> (3 g de fosfomycine) 3 heures avant l'intervention et 1 sachet de <Nom de fantaisie> (3 g de fosfomycine) 24 heures après l'intervention.

#### Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 10 ml/min).

#### Utilisation chez les enfants et les adolescents

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

#### **Mode d'administration**

Voie orale.

Prenez ce médicament par voie orale, à jeun (2 à 3 heures avant ou 2 à 3 heures après un repas), de préférence avant le coucher, après la vidange de la vessie.

Dissolvez le contenu d'un sachet dans un verre d'eau et buvez-le immédiatement.

#### **Si vous avez pris plus de <Nom de fantaisie> que vous n'auriez dû**

Si vous prenez accidentellement une dose plus importante que celle prescrite, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

*[Cette section doit se présenter comme suit :]*

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

#### **Effets indésirables graves**

**Si vous développez l'un des symptômes suivants pendant que vous prenez <Nom de fantaisie>, vous devez arrêter de prendre le médicament et contacter immédiatement votre médecin :**

- choc anaphylactique, un type de réaction allergique engageant le pronostic vital (fréquence indéterminée). Les symptômes incluent l'apparition soudaine d'un rash, de démangeaisons ou d'urticaire sur la peau et/ou un essoufflement, une respiration sifflante ou des difficultés à respirer,
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge avec des difficultés à respirer (angioédème) (fréquence indéterminée),
- diarrhée modérée à sévère, crampes abdominales, présence de sang dans les selles et/ou fièvre, qui peuvent signifier que vous présentez une infection du gros intestin (colite associée aux antibiotiques) (fréquence indéterminée). Ne prenez pas de médicaments contre la diarrhée qui inhibent le transit intestinal (antipéristaltiques).

## **Autres effets indésirables**

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- maux de tête
- sensations vertigineuses
- diarrhées
- nausées
- indigestion
- douleur abdominale
- infection des organes génitaux féminins avec des symptômes tels qu'une inflammation, une irritation, des démangeaisons (vulvovaginite).

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- vomissements
- rash
- urticaire
- démangeaisons

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- réactions allergiques

## **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **Fosfomycine calcique par voie orale**

### **1. Qu'est-ce que <Nom de fantaisie> et dans quels cas est-il utilisé**

*[Les informations relatives aux indications doivent être mises à jour comme suit :]*

<Nom de fantaisie> est indiqué pour le traitement des infections non compliquées de la vessie chez les femmes.

### **3. Comment prendre <Nom de fantaisie>**

*[Pour les gélules de fosfomycine calcique, les informations relatives à la posologie doivent être mises à jour comme suit :]*

En cas de traitement pour une infection non compliquée de la vessie chez les femmes, la dose recommandée est de 500 mg à 1 g (1 ou 2 gélules) toutes les 8 heures.

*[Pour la suspension buvable de fosfomycine calcique, les informations relatives à la posologie doivent être mises à jour comme suit :]*

En cas de traitement pour une infection non compliquée de la vessie chez les femmes, la dose recommandée est de 2 cuillères de 5 ml (500 mg de fosfomycine) ou 4 cuillères de 5 ml (1 g de fosfomycine) toutes les 8 heures.