ANSM - Mis à jour le : 25/07/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MONURIL 3 g, granulés pour solution buvable en sachet

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fosfomycine trométamol..... 5,631 g
Quantité correspondant à fosfomycine..... 3,000 g
Pour un sachet.
Excipient à effet notoire : saccharose, sodium, sulfites.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés pour solution buvable en sachet.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

MONURIL 3 g, granulés pour solution buvable en sachet est indiqué dans le traitement de la cystite aiguë non compliquée chez les femmes et les adolescentes (voir rubrique 5.1).
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Cystite aiguë non compliquée chez les femmes adultes et adolescentes (> 12 ans) :
administration unique de 3 g de fosfomycine.
Insuffisance rénale :
L'utilisation de MONURIL 3 g, granulés pour solution buvable en sachet 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 MONURIL 3 g, granulés pour solution buvable en sachet 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

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

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 MONURIL 3 g, granulés pour solution buvable en sachet 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

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).

Excipient à effet notoire

Ce médicament contient 2,213 g de saccharose par sachet. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium (présent dans les arômes orange et mandarine) par sachet, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ce médicament contient des sufites (présents dans les arômes orange et mandarine). Il peut, dans de rares cas, provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères et des bronchospasmes.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

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

Grossesse

Les données disponibles sur la sécurité du traitement par la fosfomycine pendant le 1er 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).

MONURIL 3 g, granulés pour solution buvable en sachet 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

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

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 (? 1/10) ; fréquent (? 1/100, 1/10) ; peu fréquent (? 1/1 000, 1/100) ; rare (? 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	Angiœdème

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antibactériens à usage systémique ; autres antibactériens, code ATC : J01XX01

Mécanisme d'action :

La fosfomycine exerce un effet bactéricide sur les bactéries en phase de multiplication en bloquant par inhibition enzymatique la synthèse 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 par une activité 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, 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 ou seuils de concentrations minimales inhibitrices (CMI) à partir desquels est interprétée la sensibilité de la souche bactérienne, sont établies par le *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) pour la fosfomycine et sont les suivantes :

https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Prévalence de la résistance acquise

La prévalence de la résistance acquise peut varier en fonction de la géographie et du temps pour certaines espèces. Des informations sur la prévalence de la résistance locale sont donc nécessaires, en particulier pour 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 habituellement sensibles

Bactéries aérobies à Gram négatif

Escherichia coli

Espèces inconstamment sensibles

Bactéries aérobies à Gram positif

Enterococcus faecalis

Bactéries aérobies à Gram négatif

Klebsiella pneumonia

Proteus mirabilis

Espèces naturellement résistantes

Bactéries aérobies à Gram positif

Staphylococcus saprophyticus

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Arôme mandarine, arôme orange, saccharine, saccharose.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

8 g en sachet (papier / Alu / PE).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ZAMBON FRANCE S.A.
13, RUE RENE JACQUES
92138 ISSY-LES-MOULINEAUX CEDEX

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 332 092 3 0 : 8 g en sachet (papier / Alu / PE).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]
Date de première autorisation : {JJ mois AAAA}.
Date de dernier renouvellement : {JJ mois AAAA}.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]
{JJ mois AAAA}.

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I