



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

23 septembre 2015

MONURIL 3 g, granulés pour solution buvable en sachet

Boîte de 1 sachet (CIP : 34009 332 092 3 0)

Laboratoire ZAMBON FRANCE

DCI	fosfomycine trométamol
Code ATC (2013)	J01XX01 (Antibactériens à usage systémique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme. La fosfomycine-trométamol peut également être utilisée dans le traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de l'adolescente pubère. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	25/07/1989 Modifications de RCP : 02/04/2015 (cf. tableau face/face en annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	2013 J Antiinfectieux généraux à usage systémique J01 Antibactériens à usage systémique J01X Autres antibactériens J01XX Autres antibactériens J01XX01 fosfomycine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 15/02/2011 (JO du 12/04/2011).

Dans son dernier avis de renouvellement du 05 janvier 2011, la Commission a considéré que le SMR de MONURIL restait important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« MONURIL 3 g, granulés pour solution buvable en sachet est indiqué dans le traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de la femme.

La fosfomycine-trométamol peut également être utilisée dans le traitement monodose de la cystite aiguë non compliquée de l'adolescente pubère.

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/02/2014 au 31/07/2014).

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables » et « mises et garde et précautions d'emploi » (cf. tableau face/face en annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), MONURIL a fait l'objet de 1 392 948 prescriptions.

MONURIL a été majoritairement prescrit dans les cystites (58 % des prescriptions) et les infections des voies urinaires (23 % des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la cystite aiguë non compliquée et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1 2}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 05 janvier 2011, la place de MONURIL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Mise au point : diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires communautaire de l'adulte. 2014

² Grabe M et al. European Association of Urology guidelines on urological infections. 2015

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 05 janvier 2011 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les cystites aiguës non compliquées sont des pathologies très fréquentes. Ces infections sont le plus souvent bénignes mais peuvent altérer la qualité de vie, s'aggraver en un sepsis sévère (pyélonéphrite) et engager le pronostic vital.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par MONURIL reste important dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnements**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

ANNEXE :

Les ajouts sont identifiés en caractère **surlignés** et les suppressions en caractères ~~barrés~~. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

Rubriques	Ancien RCP	RCP actuel (modifié le 02/04/2015)
4.3 contre-indications	Hypersensibilité connue à la fosfomycine.	Hypersensibilité connue à la fosfomycine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
4.4 mises en garde spéciales et précautions d'emploi	<p><u>Mises en garde spéciales :</u> [...] Ce médicament contient 2,213 g de saccharose par sachet. Son utilisation est déconseillée en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase- isomaltase.</p> <p><u>Précautions d'emploi :</u> En cas d'infection persistante ou récurrente, un examen plus approfondi s'impose car il s'agit souvent d'infections urinaires compliquées. Insuffisance rénale: des concentrations urinaires efficaces sont assurées pendant 48 heures à dose usuelle, avec une clairance à la créatinine de plus de 10 ml/mn.</p>	<p><u>Mises en garde spéciales :</u> [...] Ce médicament contient 2,213 g de saccharose par sachet. Son utilisation est déconseillée en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase- isomaltase.</p> <p>Des réactions d'hypersensibilité incluant des chocs anaphylactiques susceptibles parfois d'engager le pronostic vital peuvent être observées chez des patients traités par fosfomycine (voir rubrique 4.8). Si de telles réactions surviennent, la fosfomycine trométamol ne devra jamais être ré-administrée et un traitement adapté devra être mis en place.</p> <p><u>Précautions d'emploi :</u> En cas d'infection persistante ou récurrente, un examen plus approfondi s'impose car il s'agit souvent d'infections urinaires compliquées. Insuffisance rénale: des concentrations urinaires efficaces sont assurées pendant 48 heures à dose usuelle, avec une clairance à la créatinine de plus de 10 ml/mn.</p> <p>Des cas de colites pseudo-membraneuses ont été rapportés lors de l'utilisation de la plupart des antibiotiques, y compris avec la fosfomycine. La sévérité de ces diarrhées peut aller de diarrhée légère jusqu'à des colites fatales engageant le pronostic vital. Une diarrhée, particulièrement sévère, persistante et/ou sanglante, pendant ou après le traitement par fosfomycine trométamol (y compris plusieurs semaines après l'arrêt du traitement), peut être symptomatique de diarrhée associée à Clostridium difficile. Il est donc important d'envisager ce diagnostic chez les patients développant une diarrhée sévère pendant ou après le traitement avec fosfomycine trométamol. Si un cas de diarrhée associée à Clostridium difficile est évoqué ou confirmé, un traitement approprié doit être instauré sans délai (voir rubrique 4.8). Dans ce cas, toute administration d'inhibiteurs du péristaltisme est à proscrire.</p> <p>Ce médicament contient 2,213 g de saccharose par sachet. Son utilisation est déconseillée en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.</p>
4.5 interactions avec d'autres	L'administration concomitante de métoclopramide ralentit l'absorption de la fosfomycine. La prise de nourriture peut ralentir l'absorption du MONURIL	L'administration concomitante de métoclopramide ralentit l'absorption de la fosfomycine. La prise de nourriture peut ralentir l'absorption du MONURIL

médicaments et autres formes d'interactions	avec pour conséquence de moindres concentrations urinaires; MONURIL doit donc être administré à jeun ou 2 à 3 heures avant les repas.	avec pour conséquence de moindres concentrations urinaires; MONURIL doit donc être administré à jeun ou 2 à 3 heures avant les repas.
4.6 grossesse et allaitement	<p>Grossesse :</p> <p>Pour des raisons d'efficacité, les traitements courts ou monodoses ne sont pas adaptés à la prise en charge des infections urinaires de la femme enceinte. Néanmoins, sur la base des données cliniques disponibles et des données expérimentales, la prise au cours de la grossesse n'expose pas à un risque malformatif ou foetotoxique particulier.</p> <p>Allaitement :</p> <p>La fosfomycine s'élimine par petite quantité dans le lait maternel ; par mesure de prudence et en l'absence d'étude précise chez le nouveau-né, il est déconseillé d'administrer MONURIL pendant la période d'allaitement.</p>	<p>Grossesse :</p> <p>Pour des raisons d'efficacité, les traitements courts ou monodoses ne sont pas adaptés à la prise en charge des infections urinaires de la femme enceinte. Néanmoins, sur la base des données cliniques disponibles et des données expérimentales, la prise au cours de la grossesse n'expose pas à un risque malformatif ou foetotoxique particulier.</p> <p>A l'heure actuelle, les traitements monodoses ne sont pas adaptés à la prise en charge des infections urinaires de la femme enceinte.</p> <p>Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet toxique sur la reproduction. Il existe de nombreuses données d'efficacité de la fosfomycine utilisée au cours de la grossesse. Cependant, seul un nombre limité de données de sécurité chez la femme enceinte est disponible et n'indique aucun effet malformatif ni foetotoxique de la fosfomycine.</p> <p>Allaitement :</p> <p>La fosfomycine s'élimine par petite quantité dans le lait maternel ; par mesure de prudence et en l'absence d'étude précise chez le nouveau-né, il est déconseillé d'administrer MONURIL pendant la période d'allaitement.</p> <p>La fosfomycine administrée par voie injectable s'élimine en faible quantité dans le lait maternel. Par conséquent la fosfomycine trométamol administrée par voie orale en monodose peut être utilisée pendant la période d'allaitement.</p> <p>Fertilité :</p> <p>Aucun effet sur la fertilité n'a été mis en évidence au cours des études menées chez l'animal. Aucune donnée clinique n'est disponible chez l'Homme.</p>
4.7 effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines		Aucune étude n'a été menée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, les patients doivent être informés du risque de survenue de vertiges. Ce risque devra être pris en compte avant de conduire ou d'utiliser des machines.
4.8 effets indésirables	<p>Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, diarrhée.</p> <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruptions cutanées.</p> <p>Ces effets disparaissent spontanément et ne nécessitent aucun traitement particulier.</p>	<p>Affections gastro-intestinales : nausées, vomissements, diarrhée.</p> <p>Affections de la peau et du tissu sous-cutané : éruptions cutanées.</p> <p>Ces effets disparaissent spontanément et ne nécessitent aucun traitement particulier.</p>

Les effets indésirables les plus fréquents après l'administration d'une dose unique de fosfomycine trométamol concerne le tube digestif, principalement des diarrhées. Ces effets sont habituellement de courte durée et disparaissent spontanément.

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

La classification des effets indésirables selon la fréquence utilise la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ; 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 par ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables Catégorie de fréquence			
	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Rare ($< 1/1000$)	Fréquence indéterminée
Infections et infestations	Vulvovaginite			
Affections du système immunitaire				Réactions anaphylactiques incluant des chocs anaphylactiques et d'hypersensibilité*
Affections du système nerveux	Céphalées, vertige			
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, nausées	Douleur abdominale, vomissements		Colite pseudo membraneuse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption, urticaire, prurit		Œdème de Quincke

*Quelques cas de réactions anaphylactiques et d'œdème de Quincke ont été rapportés depuis la commercialisation de la fosfomycine trométamol.

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 : www.ansm.sante.fr .
4.9 surdosage	Aucun cas de surdosage n'a été rapporté jusqu'à présent.	<p>Aucun cas de surdosage n'a été rapporté jusqu'à présent.</p> <p>L'expérience concernant des cas de surdosage avec la fosfomycine orale est limitée. Cependant, des cas d'hypotonie, somnolence, troubles électrolytiques, thrombocytopenie et hypoprothrombinémie ont été rapportés avec l'utilisation de la fosfomycine parentérale.</p> <p>En cas de surdosage, un traitement symptomatique doit être instauré. La réhydratation est recommandée afin de favoriser l'élimination urinaire du médicament.</p>
5.3 données de sécurité préclinique		<p>Données de sécurité préclinique</p> <p>Dans les études de toxicité aiguë par voie orale, la fosfomycine a été bien tolérée chez la souris et chez le rat à 5000 mg/kg, et chez le lapin et le chien à 2000 mg/kg.</p> <p>Les études à doses répétées par voie orale ont montré que la dose sans effet toxique était comprise entre 100 et 200 mg/kg après 4 semaines de traitement respectivement chez le chien et chez le rat.</p> <p>Les études de génotoxicité ont montré que la fosfomycine est dénuée de potentiel mutagène.</p> <p>Les études de toxicité sur la reproduction et le développement n'ont révélé aucun effet tératogène chez le rat et le lapin, aucun effet délétère sur la fertilité chez le rat, et aucun signe de toxicité lors de l'étude de péri- et postnatalité chez le rat.</p>