

1. LEGEMIDLETS NAVN

FOMEPIZOLE SERB 5 mg/ml, konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml inneholder 8 mg fomepizolsulfat, tilsvarende 5 mg fomepizol.

En ampulle på 20 ml inneholder 160 mg fomepizolsulfat, tilsvarende 100 mg fomepizole.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: En ampulle på 20 ml inneholder 2,4 mmol natrium

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Fomepizole SERB er en klar og fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Fomepizole SERB er en motgift som brukes ved behandling av akutt etylenglykolforgiftning.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandlingen bør settes i gang når det er mistanke om etylenglykolforgiftning, så raskt som mulig etter inntak, selv om det ikke er noen tegn på forgiftning.

Dersom etylenglykolprøve ikke foreligger, skal forgiftning mistenkes ved følgende kriterier:

- pasientens historie
- osmolargap ≥ 20 mOsm/kg H₂O
- metabolsk acidose med aniongap > 16 mmol/l (tilstedeværelse av høye glykolatnivåer)
- kalsiumoksalatkrystaller i urinen

En blodanalyse av etylenglykolkonsentrasjonen bør utføres ved innleggelsen, men denne bør ikke forsinke initieringen av fomepizolbehandlingen. Etylenglykolnivåene i plasma bør overvåkes hver 12. til 24. time.

Dosen avhenger av etylenglykolkonsentrasjonen i plasma samt nyrefunksjon:

Pasienter med normal nyrefunksjon eller med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon vurdert med henblikk på serumkreatinin (100 til 265 μ mol/l), der hemodialyse ikke er påkrevd:

Administreringen bør utføres ved langsom intravenøs infusjon over 30 til 45 minutter, i henhold til følgende dosering: infusjon av en belastningsdose på 15 mg/kg etterfulgt av nye doser hver 12. time inntil etylenglykolkonsentrasjonen er redusert til under 0,2 g/l (3,2 mmol/l).

Fomepizol dose (mg/kg kroppsvekt)

Belastnings-dose	2. dose (12 timer)	3. dose (24 timer)	4. dose (36 timer)	5. dose (48 timer)	6. dose (60 timer)
15	10	10	10	7,5 til 15	5 til 15

Antall vedlikeholdsdoser og dosen etter 48 timer avhenger av den initiale konsentrasjonen og tidsforløpet av etylenglykolnivåene.

Generelt anbefales 4 til 5 vedlikeholdsdoser ved initiale etylenglykolnivåer som er mellom 3 til 6 g/l (48 til 96 mmol/l), og 1 til 3 vedlikeholdsdoser anbefales ved initiale etylenglykolnivåer som er mellom 0,35 til 1,5 g/l (5,6 til 24 mmol/l).

Pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon vurdert med henblikk på serumkreatinin (> 265 µmol/l):

Hemodialyse er indisert i kombinasjon med fomepizol.

En belastningsdose på 15 mg/kg infunderes over 30 til 45 minutter, etterfulgt av kontinuerlig infusjon av 1 mg/kg/time så lenge hemodialysen varer.

Dosen av fomepizol under kontinuerlig venøs hemodiafiltrering, en annen ekstrakorporeal eliminasjonsmåte, er ikke kjent.

Hemodialyse og administrering av fomepizolsulfat bør avbrytes når den metabolske acidosen er korrigert og etylenglykolnivåene i plasma er redusert til under 0,2 g/l (3,2 mmol/l).

- Hemodialyse bør også initieres sammen med fomepizol når minst én av følgende tilstander foreligger:
 - arteriell pH < 7,10
 - senkning i arteriell pH > 0,05 resulterende i en pH utenfor normalområdet, til tross for infusjon av bikarbonat
 - manglende evne til å opprettholde arteriell pH > 7,30, til tross for bikarbonatbehandling
 - mer enn 5 mmol/l reduksjon i bikarbonatkonsentrasjon i serum, til tross for bikarbonatbehandling
 - økning av serumkreatinin med > 90 µmol/l (1 mg/dl)

Eldre pasienter:

Klinisk erfaring med eldre pasienter er begrenset. Behandlingsregimet må justeres i henhold til nyrefunksjonen (se teksten ovenfor).

Barn:

Det foreligger ingen data vedrørende farmakokinetikk til fomepizol hos barn. Klinisk erfaring er begrenset og basert på lignende vektkorrigerte doser.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon:

Ingen kliniske data er tilgjengelige.

Administrasjonsmåte

Fomepizole SERB 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal fortynnes før bruk (se pkt. 6.6). Fortynnet oppløsning bør gis som sakte intravenøs infusjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller andre pyrazoler, eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Tidligere behandling av etylenglykolforgiftning med etanol utelukker ikke bruken av fomepizol. Imidlertid anbefales vanligvis ikke kombinasjonen etanol og fomepizol (se pkt. 4.5).

Mindre hypersensitivitetsreaksjoner er rapportert hos noen få pasienter (utslett, hypereosinofili). Slike symptomer bør overvåkes.

Behandlingen bør modifiseres ved sterke hypersensitivitetsreaksjoner (angioødem, bronkospasmer, anafylaktisk sjokk). I slike tilfeller bør infusjonen av fomepizolsulfat opphøre umiddelbart, dersom andre årsaker ikke er fastslått. Symptomatisk behandling bør settes i gang, og fomepizolsulfat bør ikke gis til pasienten igjen. Behandling med etanol bør igangsettes og hemodialyse vurderes.

De alvorligste formene av etylenglykolforgiftning kommer til uttrykk ved metabolsk acidose (aniongap > 16 mmol/l), konvulsiv koma og nyresvikt.

Behandling av etylenglykolforgiftning består i å forhindre at etylenglykol metaboliseres til toksiske metabolitter, korrigering av metabolsk acidose, adekvat hydrering (oralt eller parenteralt om nødvendig) for å redusere risikoen for dehydrering og hypernatremi, samt for å øke nyreclearance av etylenglykol, og om nødvendig, å fjerne toksiske metabolitter ved hemodialyse. Overvåkning krever hyppige målinger av etylenglykolkonsentrasjonen i plasma, blodgass, pH, elektrolytter, serumkreatinin, urinanalyse og tilstedeværelse av oksalatkrystaller i urinen.

Evaluerings av levertransaminaser og blodcelletallet anbefales før, og én måned etter, behandlingen.

Tilfeller av tidligere leversvikt krever nøye overvåkning av levertransaminaser.

Fomepizole SERB 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal ikke gis ufortynnet. Fortynnet konsentrat skal ikke gis som bolus injeksjon.

Dette legemidlet inneholder 55 mg (2,4 mmol) natrium per ampulle. Dette tilsvarer 2,8 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Det anbefales å gi fomepizol fortynnet i glukoseoppløsning til pasienter som er på en saltfattig (natriumfattig) diett (se pkt. 6.6).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kombinasjon med etanol

Samtidig bruk av alkohol og fomepizol reduserer elimineringshastigheten for begge stoffer. Selv om den kliniske effekten til fomepizol ikke ser ut til å svekkes, anbefales det av sikkerhetsårsaker, ikke samtidig bruk av fomepizol med alkohol (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen kliniske data på bruk av fomepizol hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen hos mennesker er ikke kjent.

Fomepizol bør ikke brukes under graviditet med mindre det er absolutt nødvendig.

Amming

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om utskillelse av fomepizol i morsmelk hos mennesker. Det anbefales å avbryte ammingen for en kortere periode under behandlingen med Fomepizole SERB.

Fertilitet

Ingen fertilitetsstudier er blitt utført.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasienten bør informeres om at svimmelhet og vertigo kan oppstå i forbindelse med behandlingen.

Bilkjøring og bruk av maskiner frarådes de første dagene etter at behandlingen er avsluttet.

4.8 Bivirkninger

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:	
<u>Vanlige:</u>	Eosinofili, anemi
Psykiatriske lidelser:	
<u>Vanlige:</u>	Uro, rastløshet
Nevrologiske sykdommer:	
<u>Svært vanlige:</u>	Svimmelhet, hodepine
<u>Vanlige:</u>	Vertigo, anfall, nystagmus, taleforstyrrelser
Øyesykdommer:	
<u>Vanlige:</u>	Synsforstyrrelser
Hjertesykdommer:	
<u>Vanlige:</u>	Bradykardi, takykardi
Karsykdommer:	
<u>Vanlige:</u>	Økt blodtrykk
Gastrointestinale sykdommer:	
<u>Vanlige:</u>	Kvalme, oppkast, diaré, dyspepsi, hikke
Sykdommer i lever og galleveier:	
<u>Vanlige:</u>	Forbigående økning i transaminaser
Hud- og underhudssykdommer:	
<u>Vanlige:</u>	Pruritus, utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
<u>Vanlige:</u>	Økt CPK (kreatinfosfokinase)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:	
<u>Vanlige:</u>	Reaksjoner på injeksjonsstedet, venebetennelse

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Svimmelhet, beruselse, kvalme, vertigo, hodepine, nystagmus og taleforstyrrelser er observert ved doser på 50 til 100 mg/kg hos friske forsøkspersoner.

Ettersom fomepizolsulfat kan dialyseres, kan man ved store overdoser vurdere hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antidot, ATC-kode: V03 AB 34.

Fomepizol er en kompetitiv inhibitor av alkoholdehydrogenase (ADH). ADH katalyserer det første trinnet i metabolismen av etylenglykol i leveren. Fomepizol-behandling blokkerer dannelsen av giftige metabolitter fra etylenglykol og forlenger halveringstiden i blodet. Etylenglykolet elimineres derfor uforandret via urinen, og induserer osmotisk polyuri.

Den naturlige halveringstiden til etylenglykol på 4 timer, forlenges til 10–16 timer med fomepizol.

Effekten av fomepizol ved behandling av etylenglykolforgiftning er vist hos hund og ape, med belastningsdoser på henholdsvis 20 og 50 mg/kg.

Hos friske forsøkspersoner er de farmakologiske effektene av fomepizol indirekte påvist, ved demonstrasjon av metabolsk interaksjon med etanol, som også blir metabolisert av ADH. Fomepizoldoser fra 7 til 20 mg/kg er effektive både ved oral og intravenøs administrering.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Fomepizol har et distribusjonsvolum på ca. 0,7 liter/kg. Elimineringen av fomepizol er ikke-lineær, og er mettbart ved doseringer fra 7 til 20 mg/kg. Ved gjentatt dosering, induserer fomepizol sin egen metabolisme.

Fomepizol elimineres nesten fullstendig ved metabolisme. Hovedmetabolitten, 4-karboksypyrazol, har ingen hemmende effekt på humant ADH *in vitro*.

Enzymene som er involvert i metabolismen av fomepizol er ikke identifisert. I prekliniske studier har fomepizol vist seg å være både en inhibitor og en inducer av CYP450 isoenzymer. Det er ikke utført tilsvarende studier på mennesker, og potensialet for å påvirke farmakokinetikken av legemidler metabolisert via CYP450 kan ikke forutses.

Fomepizol og dets metabolitter utskilles i urin. Kun 2 til 3 % av administrert fomepizol, utskilles uendret i urinen.

Fomepizol kan dialyseres. Ekstraksjonsforholdet er ca. 0,75, og ekstraksjonen per time varierer fra 0,41 til 1,15 mg/kg/time.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier på dyr indikerer ingen spesiell toksisitet av fomepizol.

Fomepizolsulfat har ikke utvist mutagent eller klastogent potensiale.

Legemidlets karsinogene egenskaper og reproduksjonstoksisitet er ikke undersøkt.

Ingen konvensjonelle reproduksjonstoksikologiske studier er utført. Fra litteraturen er det kjent at fomepizol gitt intraperitonealt til mus én gang på dregthetens 11. dag med en dose (mg/kg/dag) som var 6,5 ganger den terapeutiske belastningsdosen, induerte embryotoksitet (økt hastighet av føtal resorpsjon) og teratogenisitetseffekter (økt antall misdannelser av lemmer).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.

24 timer etter fortynning (se pkt. 6.4).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Må ikke fryses.

Etter fortynning (se pkt. 6.6): Kjemisk og fysiologisk stabilitet ved bruk viser holdbarhet i 24 timer ved 25 °C.

Ut fra et mikrobiologisk synspunkt, bør preparatet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstid og -betingelser før anvendelse brukerens ansvar og bør vanligvis ikke overskride 24 timer ved 2-8 °C, med mindre fortynningen er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.5 Emballasje (type og innhold)

20 ml i ampulle (type I, fargeløst glass), pakninger à 5 stk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kun klare, fargeløse oppløsninger uten synlige partikler skal brukes.

Kun til éngangsbruk. Ubrukt produkt skal kastes.

Fomepizole SERB 5 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning skal fortynnes før bruk. Tilberedning av infusjonsvæske skal utføres under aseptiske forhold.

Konsentratet bør fortynnes med natriumkloridoppløsning 9 mg/ml eller glukoseoppløsning til 50 mg/ml intravenøs bruk.

Hos pasienter med normal nyrefunksjon:

Hver enkeltdose fortynnes med 100 til 250 ml av de ovennevnte oppløsninger og infunderes over 30 til 45 minutter som beskrevet i pkt. 4.2.

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Ved kontinuerlig infusjon hos pasienter som gjennomgår hemodialyse, kan konsentratet unntaksvis fortynnes med mindre volum av ovennevnte oppløsninger for å unngå væskeoverbelastning.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

SERB SA
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

01-6270

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06.12.2001
Dato for siste fornyelse: 21.09.2010

10. OPPDATERINGSDATO

19.06.2019