

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fomepizole SERB 5 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml sisältää 8 mg fomepitsolisulfaattia, mikä vastaa 5 mg:aa fomepitsolia. Yksi 20 ml:n ampulli sisältää 160 mg fomepitsolisulfaattia, joka vastaa 100 mg fomepitsolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi 20 ml:n ampulli sisältää 2,4 mmol natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Fomepizole SERB on kirkas ja väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Fomepitsolisulfaatti on antidootti, jota käytetään akuutin etyleeniglykolimyrkytyksen hoidossa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hoito tulee aloittaa heti kun etyleeniglykolimyrkytystä epäillään, niin pian kuin mahdollista etyleeniglykolin nauttimisen jälkeen, vaikka myrkytyksen oireita ei esiintyisi. Jos etyleeniglykolipitoisuuden määrittäminen ei ole käytettävissä, etyleeniglykolimyrkytystä voidaan epäillä seuraavilla perusteilla:

- anamnestiset tiedot
- osmolaarinen vaje ≥ 20 mOsm/kg H₂O
- metabolinen asidoosi, jonka anionivaje on > 16 mmol/l (korkeat glykolaattipitoisuudet)
- kalsiumoksalaattikiteitä virtsassa.

Plasman etyleeniglykolipitoisuus tulisi määrittää alkutilanteessa, mutta tämä ei saa viivyttää fomepitsolihoitoa aloitusta. Plasman etyleeniglykolipitoisuutta seurataan 12–24 tunnin välein.

Annos riippuu plasman etyleeniglykolipitoisuudesta ja munuaisten toiminnasta:

- potilaat, joilla on normaali tai vain vähän tai kohtalaisesti huonontunut munuaisten toiminta (S-Krea 100–265 mikromol/l) ja jotka eivät vaadi hemodialyysiä:

Annostelu suoritetaan hitaana laskimonsisäisenä infuusiona 30–45 minuutin aikana seuraavasti: aloitusannos 15 mg/kg, jonka jälkeen hoitoa jatketaan 12 tunnin välein kunnes etyleeniglykolipitoisuus on laskenut alle 0,2 g/l (3,2 mmol/l).

Fomepitsolin annos (mg/kg)					
aloitusannos	2. annos (12 tuntia)	3. annos (24 tuntia)	4. annos (36 tuntia)	5. annos (48 tuntia)	6. annos (60 tuntia)
15	10	10	10	7,5–15	5–15

Ylläpitoannosten määrä ja annos 48 tunnin jälkeen riippuu etyleeniglykolin alkuperäisestä pitoisuudesta ja sen muuttumisesta hoidon aikana. On suositeltavaa antaa 4–5 ylläpitoannosta etyleeniglykolipitoisuuden ollessa hoidon alkuvaiheessa välillä 3–6 g/l (48–96 mmol/l) ja 1–3 ylläpitoannosta välillä 0,35–15 g/l (5,6–24 mmol/l).

- potilaat joilla on selvästi huonontunut munuaisten toiminta (S-Krea > 265 mikromol/l):

Hemodialyysi yhdistetään fomepitsolihoitoon. Aloitusannoksena annetaan 15 mg/kg 30–45 minuutin aikana ja hoitoa jatketaan 1 mg/kg/tunti jatkuvana infuusiona koko hemodialyysin ajan. Käytettäessä toista kehon ulkopuolista eliminaatiomenetelmää, jatkuvaa venovenöosia hemodiafiltraatiota, fomepitsolin annostusta ei tunneta. Hemodialyysiä ja fomepitsolisulfaatin antoa jatketaan kunnes metabolinen asidoosi on korjaantunut ja plasman etyleeniglykolipitoisuus on laskenut alle 0,2 g/l (3,2 mmol/l).

Hemodialyysi on syytä aloittaa yhdessä fomepitsolihoiton kanssa jos yksikin allaolevista ehdoista täyttyy:

- arteriaalinen pH < 7,10
- arteriaalinen pH laskee yli 0,05 yksikköä johtaen normaalialueen ulkopuoliseen pH-arvoon huolimatta bikarbonaatti-infusiosta
- mikäli pH-arvo ei pysy yli 7,30 bikarbonaattihoidosta huolimatta
- seerumin bikarbonaattipitoisuuden lasku enemmän kuin 5 mmol/l huolimatta bikarbonaattihoidosta.
- seerumin kreatiniiniarvon kasvu enemmän kuin 90 mikromol/l (1 mg/dl).
- ikäkkäät potilaat: Kliinistä kokemusta iäkkäiden potilaiden hoidosta on vähän. Annostus on sopeutettava munuaisten toiminnan mukaiseksi (katso yllä).
- lapset: Fomepitsolin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu lapsilla. Kliininen kokemus on vähäistä ja samaa painoon suhteutettua annostusta kuin aikuisilla on käytetty myös lapsilla.
- potilaat joiden maksan toiminta on huonontunut: Kliiniset tiedot puuttuvat.

Antotapa

Fomepizole SERB 5 mg/ml infuusiokonsentraatti laimennetaan ennen käyttöä (ks. kohta 6.6). Laimennos annetaan hitaana laskimonsisäisenä infuusiona.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys fomepitsolille tai muille pyratsoleille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jo aloitettu etyleeniglykolimyrkytyksen hoito etanolilla ei estä fomepitsolin käyttöä. Fomepitsolin ja etanolin kombinointi ei kuitenkaan ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Vähäisiä allergisia reaktioita on havaittu muutamalla potilaalla (ihottumaa, hypereosinofiliaa). Näitä oireita tulee seurata. Hoitoa tulee muuttaa voimakkaan allergiareaktion tapauksessa (angioödeema, bronkospasmi, anafylaktinen sokki). Näissä tapauksissa fomepitsolisulfaatti-infuusio tulee lopettaa välittömästi muun tunnetun syyn puuttuessa; oirenmukainen hoito tulee aloittaa eikä fomepitsolisulfaattia enää saa antaa potilaalle. Hoito etanolilla tulee aloittaa ja hemodialyysia harkita.

Vakavan etyleeniglykolimyrkytyksen oireina ovat metabolinen asidoosi (anionivaje > 16 mmol/l), konvulsiivinen kooma ja munuaisten vajaatoiminta.

Etyleeniglykolimyrkytyksen hoito koostuu myrkyllisten metaboliittien muodostuksen estämisestä, metabolisen asidoosin korjaamisesta, riittävästä nesteytyksestä (suun kautta tai tarvittaessa laskimoon), jolla estetään nestevajaus ja hypernatremia ja jolla lisätään etyleeniglykolin puhdistumaa virtsaan. Jos katsotaan tarpeelliseksi, voidaan toksisia metaboliitteja poistaa hemodialyysillä. Potilaan seurannassa määritetään riittävän usein plasman etyleeniglykolipitoisuus, verikaasuanalyysi, elektrolyyttiarvot, seerumin kreatiniini, tutkitaan virtsa ja siinä mahdollisesti olevat oksalaattikiteet.

On suositeltavaa seurata maksan transaminaasiarvoja ja verenkuvaa ennen hoitoa ja kuukausi hoidon jälkeen. Jos potilaalla on jo ennestään huonontunut maksan toiminta, maksan transaminaaseja on tarkkaan seurattava. Fomepizole SERB 5 mg/ml infuusiokonsentraattia ei saa antaa laimentamattomana. Laimennosta ei saa antaa bolusinjektiona.

Tämä lääkevalmiste sisältää 55 mg (2,4 mmol) natriumia per ampulli, joka vastaa 2,8 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Suositellaan, että Fomepizole SERB -valmistelaimennetaan glukoosiliuoksella potilaille, joilla on ruokavalion natriumrajoitus (ks. kohta 6.6).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutus etanolin kanssa:

Alkoholin nauttiminen samanaikaisesti fomepitsolin kanssa heikentää kummankin aineen eliminointia. Vaikka fomepitsolin kliininen teho ei näytä heikentyvän, alkoholin ja fomepitsolin samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Fomepitsolin käytöstä raskauden aikana ei ole kliinistä tietoa. Eläintutkimuksissa on näyttöä lisääntymiseen liittyvästä toksisuudesta (ks. kohta 5.3). Mahdollinen riski ihmisellä on tuntematon. Fomepitsolia ei tule käyttää raskauden aikana ellei se ole välttämätöntä.

Imetys

Fomepitsolin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Rintaruokinta on syytä lopettaa fomepitsolihoiton ajaksi.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Hoitoon mahdollisesti liittyvä huimaus on syytä mainita potilaalle. Ei ole suositeltavaa ajaa tai käyttää koneita muutaman päivän aikana hoidon lopettamisen jälkeen.

4.8 Haittavaikutukset

Veri ja imukudos:	
<u>Yleinen:</u>	Eosinofilia, anemia.
Psyykkiset häiriöt:	
<u>Yleinen:</u>	Ahdistuneisuus, levottomuus
Hermosto:	
<u>Hyvin yleinen:</u>	Huimaus, päänsärky
<u>Yleinen:</u>	Huimaus, kouristukset, nystagmus, puheen häiriytyminen
Silmät:	
<u>Yleinen:</u>	Näköhäiriöt
Sydän:	
<u>Yleinen:</u>	Bradykardia, takykardia
Verisuonisto:	
<u>Yleinen:</u>	Kohonnut verenpaine.
Ruoansulatuselimistö:	
<u>Yleinen:</u>	Pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ruoansulatushäiriö, nikotus
Maksa ja sappi:	
<u>Yleinen:</u>	Transaminaasien nousu
Iho ja ihonalainen kudos:	
<u>Yleinen:</u>	Kutina, ihottuma.
Luusto, lihakset ja sidekudos:	
<u>Yleinen:</u>	Kohonnut kreatiinikinaasiarvo
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:	
<u>Yleinen:</u>	Injektiokohdan ärsytys, injektiokohdan tulehdus

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

4.9 Yliannostus

Pyöräytyksen tunnetta, juopumuksen tunnetta, pahoinvointia, huimausta, päänsärkyä, nystagmusta ja puhehäiriöitä on havaittu terveillä vapaaehtoisilla annoksen ollessa 50–100 mg/kg. Huomattavan yliannostuksen tapahtuessa hemodialyysia tulisi harkita, koska fomepitsolisulfaatti on dialysoituva.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynaamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Myrkytysten hoitoon käytettävät lääkkeineet
ATC-koodi: V03AB34

Fomepitsoli on alkoholidehydrogenaasin (ADH) kompetitiivinen estäjä. ADH katalysoi etyleeniglykolin ensimmäisen vaiheen metaboliaa maksassa. Fomepitsolihoito estää etyleeniglykolin myrkyllisten metaboliittien muodostumista ja pidentää sen puoliintumisaikaa plasmassa. Etyleeniglykoli eliminoiduu tällöin muuttumattomana virtsaan ja saa aikaan osmoottisen polyurian. Etyleeniglykolin 4 tunnin puoliintumisaika plasmassa pitenee 10–16 tuntiin fomepitsolin vaikutuksesta. Fomepitsolihoitoon tehokkuus etyleeniglykolimyrkytyksen hoidossa on osoitettu koirilla (20 mg/kg) ja apinoilla (50 mg/kg). Terveillä vapaaehtoisilla fomepitsolin farmakologiset vaikutukset on osoitettu epäsuorasti osoittamalla metaboliittien interaktio etanolin kanssa, joka on myös ADH:n substraatti. Fomepitsoliannokset 7–20 mg/kg ovat tehokkaita sekä suun kautta otettuna että laskimonsisäisesti.

5.2 Farmakokinetiikka

Fomepitsolin jakaantumistilavuus on noin 0,7 l/kg. Fomepitsolin eliminointuminen on epälineaarista ja saturoituvaa annoksilla 7–20 mg/kg. Toistetuilla annoksilla fomepitsoli indusoi omaa metaboliaansa. Fomepitsoli eliminoiduu lähes kokonaan metaboloitumalla. Päämetaboliitilla, joka on 4-karboksypratsoli, ei ole inhiboivaa vaikutusta ihmisen ADH:iin *in vitro*. Fomepitsolin metaboliaan vaikuttavia entsyymejä ei ole tunnistettu. Prekliinisissä tutkimuksissa fomepitsolilla on osoitettu olevan sekä inhiboivaa että indusoivaa vaikutusta sytokromi P-450 isoentsyymeihin. Vastaavia tutkimuksia ei ole tehty ihmisellä ja sen vuoksi ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että sytokromi P-450:n metaboloimien lääkkeiden farmakokinetiikka voi muuttua. Fomepitsoli ja sen metaboliitit poistuvat virtsassa. Vain 2–3 % annetusta fomepitsolista poistuu muuttumattomana virtsassa. Fomepitsoli on dialysoituva. Ekstraktiosuhde on noin 0,75, ja dialyysin aikainen ekstraktio on 0,41–1,15 mg/kg/h.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuustutkimukset eläimissä eivät ole osoittaneet, että fomepitsolilla olisi mitään erityistä toksisuutta. Fomepitsolisulfaattilla ei ole voitu osoittaa mutageenisia tai klastogeenisiä

ominaisuuksia. Sen mahdollisia karsinogeenisiä vaikutuksia tai lisääntymistoksisuutta ei ole tutkittu. Konventionaalaisia lisääntymistoksikologisia tutkimuksia ei ole tehty. Kirjallisuudesta tiedetään, että fomepitsoli – annosteltuna intraperitoneaalisesti hiiriin raskauden 11. päivänä annoksella (mg/kg/vrk), joka on 6,5 kertaa suurempi kuin suositeltu terapeutinen aloitusannos – sai aikaan embryotoksisia (lisääntynyt keskenmenojen määrä) ja teratogeenisiä (eturaajojen lisääntyneet epämuodostumat) vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Laimennuksen jälkeen (ks. kohta 6.4.): 24 tuntia.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

Laimennuksen jälkeen (ks. kohta 6.6): kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 24 tunnin ajan 25 °C:een lämpötilassa. Mikrobiologiselta kannalta laimennos olisi syytä käyttää välittömästi. Jos sitä ei heti käytetä, ovat säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä käsittelijän vastuulla. Säilytysaika ei saisi ylittää 24:ää tuntia + 2–8 °C:ssa, ellei laimennusta ole tehty kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

20 ml ampullissa (tyyppi I väritön lasi); 5 ampullia pakkauksessa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kirkasta ja väritöntä liuosta, jossa ei ole näkyviä hiukkasia, saa käyttää. Kertakäyttöön. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Fomepizole SERB 5 mg/ml infuusiokonsentraatti liuosta varten laimennetaan ennen käyttöä. Liuoksen valmistuksen tulee tapahtua aseptisissä olosuhteissa. Konsentraatti laimennetaan laskimonsisäiseen käyttöön tarkoitetuilla 0,9-prosenttisella natriumkloridiliuoksella tai 5-prosenttisellä glukosiliuoksella.

Potilaat, joiden munuaisten toiminta on normaali:

Jokainen kerta-annos laimennetaan 100–250 ml:lla edellä mainittuja liuoksia ja infusoidaan 30–45 minuutin aikana kuten on mainittu kohdassa 4.2.

Potilaat, joiden munuaisten toiminta on huonontunut:

Käytettäessä hemodialyysin yhteydessä jatkuvaa infuusiota voidaan laimennus tehdä poikkeuksellisesti pienempään nestemäärään em. liuoksia kuin edellä on mainittu, jotta välttyttäisiin potilaan liialta nesteytykseltä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

SERB S.A.
Avenue Louise 480
1050 Brussels
Belgia

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16705

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2001-12-17

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2019-12-16