

## 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 määrittystä ei ole käytettävissä, etyleeniglykolimyrkytystä voidaan epäillä seuraavilla perusteilla:

- anamnestiset tiedot
- osmolaarinen vaje  $\geq 20$  mOsm/kg H<sub>2</sub>O
- 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 hemodialyysii:

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 venovenöösia 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-infuusiosta
- 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

Yliherkkyyys 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; oireenmukainen hoito tulee aloittaa eikä fomepitsolisulfaattia enää saa antaa potilaalle. Hoito etanolilla tulee aloittaa ja hemodialyysiä 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 veren kuvaa 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 fomepitsolihoidon 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

<b>Veri ja imukudos:</b>
<i>Yleinen:</i> Eosinofilia, anemia.
<b>Psyykkiset häiriöt:</b>

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Pyörörytksen 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 dialysoitava.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Myrkytysten hoitoon käytettävät lääkeaineet

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 eliminoituu tällöin muuttumattomana virtsaan ja saa aikaan osmoottisen polyurian. Etyleeniglykolin 4 tunnin puoliintumisaika plasmassa pitenee 10–16 tuntiin fomepitsolin vaikutuksesta. Fomepitsolihoidon tehokkuus etyleeniglykolimyrkytyksen hoidossa on osoitettu koirilla (20 mg/kg) ja apinoilla (50 mg/kg). Terveillä vapaaehtoisilla fomepitsolin farmakologiset vaikutukset on osoitettu epäsuorasti osoittamalla metabolinen 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 eliminoituminen on epälineaarista ja saturoituvaa annoksilla 7–20 mg/kg. Toistetuilla annoksilla fomepitsoli indusoi omaa metaboliaansa. Fomepitsoli eliminoituu 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 dialysoituvaa. 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 (eturaaajojen 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 pakkaus koko (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**

2021-10-16

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fomepizole SERB 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml koncentrat till infusionsvätska innehåller 8 mg fomepizolsulfat, motsvarande 5 mg fomepizol.  
En ampull på 20 ml innehåller 160 mg fomepizolsulfat, ekvivalent med 100 mg fomepizol.

Hjälpämne(n) med känd effekt: en ampull på 20 ml innehåller 2,4 mmol natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Fomepizole SERB är en klar och färglös lösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Fomepizolsulfat är en antidot för behandling av akut etylenglykolförgiftning.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

*Behandlingen skall börja så snart som möjligt efter misstanke om intag av etylenglykol, även vid frånvaro av förgifningssymtom. Om etylenglykolhalter ej uppmätts skall etylenglykolförgiftning misstänkas vid följande kriterier:*

- anamnes
- osmolärt gap  $\geq 20$  mOsm/kg H<sub>2</sub>O
- metabolisk acidosis med anjongap  $> 16$  mmol/l (förekomst av höga nivåer glykolat)
- kalciumoxalatkrystaller i urinen

Vid utgångsläget bör en mätning av etylenglykolkoncentrationen i plasma utföras, dock utan att inledningen av behandlingen med fomepizol fördröjs. Plasmakoncentrationen av etylenglykol skall mätas fortlöpande var 12–24 timme.

Doseringen är avhängig etylenglykolkoncentrationen samt njurfunktionen.

- patienter med normal till måttligt försämrad njurfunktion (serumkreatinin 100-265 mikromol/l) och då hemodialys inte krävs:

Administreringen skall ske som en långsam intravenös infusion, över 30-45 minuter. Starta med infusion av en laddningsdos på 15 mg/kg följt av doser enligt schema var 12:e timme till dess att etylenglykolnivån har reducerats under 0,2 g/l (3,2 mmol/l).

Fomepizoldos mg/kgkroppsvikt)					
laddningsdos	2:a dos (12 timmar)	3:e dos (24 timmar)	4:e dos (36 timmar)	5:e dos (48 timmar)	6:e dos (60 timmar)
15	10	10	10	7,5 till 15	5 till 15

Antalet underhållsdoser och dosen efter 48 timmar beror på den initiala och de efterföljande etylenglykolkoncentrationerna. Generellt rekommenderas 4-5 underhållsdoser vid initiala etylenglykolvärden mellan 3-6 g/l (48-96 mmol/l) samt 1-3 underhållsdoser vid initiala etylenglykolvärden mellan 0,35-1,5 g/l (5,6-24 mmol/l).

- Patienter med kraftigt försämrad njurfunktion (serumkreatinin > 265 mikromol/l)

Hemodialys är indicerat i kombination med fomepizol. Starta med en laddningsdos på 15 mg/kg som långsam intravenös infusion över 30-45 minuter, följt av en kontinuerlig infusion av 1 mg/kg/timme under hela hemodialysen. Doseringen av fomepizol under CVVHD-F (kontinuerlig venovenös hemodiafiltration) har inte undersökts. Hemodialysbehandling och fomepizolinfusion skall avbrytas då den metaboliska acidosen är korrigerad och etylenglykolnivån har reducerats till < 0,2 g/l (3,2 mmol/l).

Hemodialys i kombination med fomepizol är även indicerat om ett eller flera av följande kriterier är uppfyllda:

- arteriellt pH < 7,10
- sänkning av arteriellt pH > 0,05 enheter, vilket resulterar i ett pH utanför normalintervallet trots bikarbonatterapi
- om man trots bikarbonatterapi inte kan upprätthålla ett pH > 7,30
- minskning av standardbikarbonat > 5 mmol/l trots bikarbonatterapi
- förhöjning av serumkreatinin med mer än 90 mikromol/l (1 mg/dl)

äldre patienter: Användningen av fomepizol är ofullständigt dokumenterad. Behandlingen skall anpassas efter njurfunktionen (se ovan).

pediatrisk population: Data för farmakokinetik hos barn saknas. Klinisk erfarenhet är begränsad och baserad på justering av dos efter vikt.

- patienter med nedsatt leverfunktion: Kliniska data saknas.

### Administreringssätt

Fomepizole SERB 5 mg/ml infusionskoncentrat skall spädas före användning (se avsnitt 6.6). Den utspädda lösningen skall administreras genom långsam intravenös infusion.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot fomepizol eller andra pyrazoler eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Föregående behandling av etylenglykolförgiftning med etanol utesluter inte behandling med fomepizol. Vanligen rekommenderas dock inte kombinationsbehandling med etanol och fomepizol (se avsnitt 4.5).

Mindre allvarliga allergiska reaktioner har rapporterats hos enstaka patienter (hudrodnad, eosinofili). Dessa symptom skall övervakas.



Vid allvarlig allergisk reaktion (angioödem, bronkospasm, anafylaktisk chock) skall infusionen med fomepizol omedelbart avbrytas om ingen annan uppenbar orsak föreligger. Symptomatisk behandling skall påbörjas och fomepizol får inte ånyo ges till patienten. Behandling med etanol ska påbörjas och hemodialys övervägas.

Etylenglykolförgiftning i allvarlig form yttrar sig som metabolisk acidosis (anjongap > 16 mmol/l), koma med kramper samt njursvikt.

Behandling av etylenglykolförgiftning omfattar:

- att förhindra etylenglykolets metabolism med bildning av toxiska metaboliter
- korrektion av metabolisk acidosis
- adekvat hydrering (peroral eller parenteral) för att öka njurutsöndring av etylenglykol och för att undvika dehydrering och hypernatremi.
- att vid behov avlägsna toxiska metaboliter med hemodialys

Vid övervakning krävs täta mätningar av etylenglykolkoncentrationen i plasma, blodgas, pH, elektrolyter, serumkreatinin, urinanalyser och förekomst av oxalatkristaller i urinen.

Kontroll av levertransaminaser och blodstatus före samt en månad efter behandlingen rekommenderas.

Känd leversvikt kräver noggrann övervakning av levertransaminaser. Fomepizole SERB 5 mg/ml infusionskoncentrat får inte ges utspädd. Det utspädda koncentratet får inte ges som bolusinjektion.

Detta läkemedel innehåller 55 mg (2,4 mmol) natrium per ampull, motsvarande 2,8 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna). Det rekommenderas att Fomepizole SERB späds med glukoslösning för patienter med saltfri kosthållning (se avsnitt 6.6).

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

*Kombination med etanol:*

Alkoholförtäring i samband med fomepizolbehandling reducerar eliminationshastigheten för båda ämnena. Även om den kliniska effektiviteten hos fomepizol inte tycks försämrats, bör alkohol av säkerhetsskäl inte förtäras tillsammans med fomepizol (se avsnitt 4.4).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Det finns inga data från användning av fomepizol i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3) men risken för människa är okänd. Fomepizol ska inte användas vid graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

##### Amning

Det finns ingen information om utsöndringen av fomepizol i bröstmjolk. Amning bör avbrytas under behandling med fomepizol.

##### Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Eventuell risk för yrsel och svindel i samband med behandlingen ska påpekas. Att framföra fordon eller använda maskiner rekommenderas inte under de första dagarna efter behandlingen.

#### **4.8 Biverkningar**

##### **Blodet och lymfsystemet:**

*Vanliga:* Eosinofili, anemi

<b>Psykiska störningar:</b>	
<i>Vanliga:</i>	Oro, upprördhet
<b>Centrala och perifera nervsystemet:</b>	
<i>Mycket vanliga:</i>	Yrsel, huvudvärk
<i>Vanliga:</i>	Vertigo, kramper, nystagmus, talstörningar
<b>Ögon:</b>	
<i>Vanliga:</i>	Synstörningar
<b>Hjärtat:</b>	
<i>Vanliga:</i>	Bradykardi, takykardi
<b>Blodkärl:</b>	
<i>Vanliga:</i>	Förhöjt blodtryck
<b>Magtarmkanalen:</b>	
<i>Vanliga:</i>	Illamående, kräkningar, diarré, dyspepsi, hicka
<b>Lever och gallvägar:</b>	
<i>Vanliga:</i>	Transaminasstegring
<b>Hud och subkutan vävnad:</b>	
<i>Vanliga:</i>	Klåda, utslag
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</b>	
<i>Vanliga:</i>	CK-stegring
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</b>	
<i>Vanliga:</i>	Reaktion vid injektionsstället, inflammation vid injektionsstället

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Yrsel, berusning, illamående, vertigo, huvudvärk, nystagmus och talstörning noterades hos friska försökspersoner vid fomepizoldoser om 50 till 100 mg/kg.

Fomepizolsulfat är dialyserbart och hemodialys ska övervägas vid behandling av en betydande överdos.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid förgiftningar

ATC-kod: VO3AB34

Fomepizol är en kompetitiv hämmare av alkoholdehydrogenas (ADH). ADH katalyserar det första steget av metabolismen av etylenglykol i levern. Fomepizolbehandling blockerar uppkomsten av giftiga metaboliter av etylenglykol och förlänger dess plasmahalveringstid. Etylenglykol elimineras oförändrad i urinen och inducerar osmotisk polyuri. Plasmahalveringstiden av etylenglykol förlängs från 4 timmar till 10–16 timmar med fomepizol. Fomepizol har visats vara effektiv vid behandling av etylenglykolförgiftning hos hundar och apor, vid laddningsdoser på 20 respektive 50 mg/kg. Hos friska försökspersoner har fomepizols farmakologiska effekt indirekt visats genom en metabol

interaktion med etanol, som också metaboliseras av ADH. Doser av fomepizol på 7 till 20 mg/kg är effektiva såväl oralt som intravenöst.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Fomepizol har en distributionsvolym på cirka 0,7 l/kg. Eliminationen av fomepizol är icke-linjär och är mättnadsbar vid doser från 7 till 20 mg/kg. Vid upprepad dosering inducerar fomepizol sin egen metabolism. Fomepizol elimineras nästan uteslutande via metabolism. Den huvudsakliga metaboliten, 4-karboxypyrazol, inhiberar inte effekten av humant ADH *in vitro*. De enzym som är involverade i metabolismen av fomepizol har inte identifierats. I prekliniska studier har fomepizol visat sig ha både en hämmande och en inducerande effekt av CYP450 isoenzymer. Motsvarande humanstudier har inte genomförts och potentialen att påverka farmakokinetiken hos läkemedel som metaboliseras av CYP450 kan inte förutsägas. Fomepizol och dess metaboliter utsöndras i urinen. Endast 2 till 3 % administrerat fomepizol utsöndras oförändrat i urinen. Fomepizol är dialyserbart. Extraktionskoefficienten är cirka 0,75 och extraktionen per timme varierar mellan 0,41 till 1,15 mg/kg.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier hos djur har inte visat att fomepizol har någon uttalad toxicitet. Fomepizolsulfat har inte visat några tecken på mutagen eller klastogen aktivitet. Karcinogen potential och konventionell reproduktionstoxikologi har inte studerats. I litteraturen finns rapporter på embryotoxiska (ökat antal missfall) och teratogena (ökat antal missbildningar på främre extremiteter) effekter hos möss efter en intraperitoneal dos (mg/kg/dag), 6,5 gånger högre än den initiala terapeutiska dosen, administrerad på graviditetens 11:e dag.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid, vatten för injektionsvätskor.

### 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom med de som nämns i avsnitt 6.6.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter utspädning (se avsnitt 6.4): 24 timmar.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

Efter spädning (se avsnitt 6.6) har kemisk och fysikalisk stabilitet visats under 24 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör den utspädda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och omständigheterna före användning användarens ansvar.

Förvaringstiden skall normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 °C–8 °C, med undantag för om spädningen gjorts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml ampull (färglöst typ I glas); 5 ampuller per kartong.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Endast klar och färglös lösning utan synliga partiklar skall användas. Endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel skall kasseras.

Fomepizole SERB 5 mg/ml koncentrat till infusionsvätska måste spädas före användning. Beredning av infusionslösning skall ske under aseptiska förhållanden. Fomepizolkoncentratet bör spädas ut i antingen 0,9 % natriumkloridlösning eller i 5 % glukoslösning för intravenöst bruk.

Patienter med normal njurfunktion:

Varje enskild dos späds med 100–250 ml av ovan nämnda lösningar och ges som långsam infusion under 30-45 minuter (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion:

Vid kontinuerlig infusion vid hemodialys kan koncentratet undantagsvis spädas med reducerad volym av ovan nämnda lösningar för att undvika övervätskning.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

SERB S.A.  
Avenue Louise 480  
1050 Brussels  
Belgien

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

16705

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

2001-12-17

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2021-10-16