

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 med 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.

Klar och färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Antidot för behandling av akut etylenglykolförgiftning och akut metanolförgiftning.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandlingen ska börja så snart som möjligt efter misstanke om intag av etylenglykol eller metanol, även vid frånvaro av förgiftningssymtom.

Om etylenglykolhalter ej uppmäts ska etylenglykolförgiftning misstänkas utifrån patientens anamnes och den manifesteras, i allvarligare former, av metabolisk acidosis (anjongap >16 mmol/l), koma med kramper och nedsatt njurfunktion (inklusive kalciumoxalatkrystaller i urinen).

Om metanolhalter ej uppmäts ska metanolförgiftning misstänkas utifrån patientens anamnes och den manifesteras, i allvarligare former, av metabolisk acidosis (anjongap >16 mmol/l), mydriasis och synstörningar följt av koma.

Vid förhöjt osmolärt gap, som inte kan förklaras av närvaro av etanol, kan informationen användas för en uppskattning av etylenglykol- eller metanolkoncentrationer i plasma, i väntan på specifika analyser.

Vid intagning på sjukhus bör en mätning av koncentrationen av etylenglykol eller metanol i plasma utföras, dock utan att inledningen av behandlingen med fomepizol fördröjs. Plasmakoncentrationen av etylenglykol eller metanol ska mätas fortlöpande var 12-24 timme.

Doseringen av fomepizol beror på koncentrationen av etylenglykol eller metanol i plasma samt njurfunktion.

Etylenglykolförgiftning

Patienter med normal till måttligt försämrad njurfunktion (serumkreatinin <265 mikromol/l) och då hemodialys inte krävs

Infusion av en laddningsdos på 15 mg/kg följt av underhållsdoser enligt schema var 12:e timme. Behandling fortsätter till dess att etylenglykolnivåerna har reducerats under 0,2 g/l (3,2 mmol/l). Se följande schema:

Fomepizoldos (mg/kg kroppsvikt)					
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) eller förhöjning av serumkreatinin med >90 mikromol/l (1 mg/dl)

Hemodialys är indicerat i kombination med fomepizol.

Infusion av en laddningsdos på 15 mg/kg (under 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.

Hemodialys i kombination med fomepizol är även indicerat om något av följande kriterier uppfylls:

- arteriellt pH <7,10
- änkning 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

Behandling (administrering av fomepizol i kombination med, eller utan, hemodialys) ska avbrytas när den metaboliska acidosen korrigerats och plasmakoncentrationen av etylenglykol har reducerats till under 0,2 g/l (3,2 mmol/l).

Metanolförgiftning

Patienter med normal till måttligt försämrad njurfunktion (serumkreatinin <265 mikromol/l) och då hemodialys inte krävs

Infusion av en laddningsdos på 15 mg/kg följt av underhållsdoser enligt schema var 12:e timme. Behandling fortsätter till dess att metanolnivåerna har reducerats under 0,2 g/l (6,2 mmol/l). Se följande schema:

Fomepizoldos (mg/kg kroppsvikt)						
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)	7:e dos (72 timmar)
15	10	10	10	10	10 till 15	10 till 15

Patienter med kraftigt försämrad njurfunktion (serumkreatinin >265 mikromol/l) eller förhöjning av serumkreatinin med >90 mikromol/l (1 mg/dl)

Infusion av en laddningsdos på 15 mg/kg (under 30-45 minuter) följt av en kontinuerlig infusion av 1 mg/kg/timme under hela hemodialysen. Alternativt en underhållsdos på 10 mg/kg var 4:e timme under intermittent hemodialys (IHD) eller 10 mg/kg var 8:e timme under kontinuerlig njurersättningssterapi (CRRT).

Hemodialys i kombination med fomepizol är också indicerat om något av följande kriterier uppfylls:

- förekomst av synstörningar och/eller nedsatt neurologisk funktion
- försämrade vitala tecken trots intensiv understödande behandling
- förekomst av koma som eventuellt kan tillskrivas metanol
- metanol i serum över 0,5 g/l
- arteriellt pH under 7,10 vid inläggning
- en minskning i arteriellt pH med mer än 0,05 enheter eller en minskning av bikarbonat i serum med mer än 5 mmol/l, trots tillskott av bikarbonat
- arteriellt pH som inte kan bibehållas på eller över 7,30
- en minskning i metanol i serum med en hastighet av mindre än 0,1 g/l per 24 timmar

Laboratorieutredning måste utföras vid behandlingsstart: venösa elektrolyter för att beräkna anjongapet samt blodgas (acidosis). Denna utredning måste upprepas under behandlingen, var 8:e till 12:e timme, för att övervaka utvecklingen av anjongapet och syra-basbalansen. Behandlingen (administrering av fomepizol i kombination med, eller utan, hemodialys) avbryts om metanolnivåerna har reducerats till under 0,20 g/l (6,2 mmol/l), den metaboliska acidosen korrigerats och de kliniska symtomen har förbättrats (frånvaro av neurologisk försämring och synstörningar).

Äldre patienter

Användningen av fomepizol är ofullständigt dokumenterad. Behandlingen ska anpassas efter njurfunktionen (se ovan).

Pediatrisk population

Data för farmakokinetiken av fomepizole hos barn saknas. Klinisk erfarenhet är begränsad och baserad på justering av dos efter vikt.

Nedsatt leverfunktion

Kliniska data saknas.

Administreringssätt

Fomepizole SERB 5 mg/ml infusionskoncentrat ska spädas före användning enligt avsnitt 6.6. Den utspädda lösningen ska administreras genom långsam intravenös infusion under 30-45 minuter. Kontinuerlig infusion ska övervägas till patienter som kräver hemodialys (se avsnitt 4.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra pyrazoler eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Föregående behandling av etylenglykol- eller metanolförgiftning 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 ska övervakas.

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

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 för att upptäcka eventuell hypereosinofili.

Känd leversvikt kräver noggrann övervakning av levertransaminaser.

Fomepizole SERB 5 mg/ml, infusionskoncentrat, får inte ges utspädd. Det utspädda konzentratet får inte ges som bolusinjektion.

Fomepizole SERB innehåller natrium

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

Alkoholförbrukning i samband med fomepizolbehandling reducerar eliminationshastigheten för båda ämnena. Även om den kliniska effektiviteten hos fomepizol inte tycks försämrats, bör alkohol av säkerhetsskäl inte förbrukas 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 bröstmjölk. Amning bör avbrytas under behandling med fomepizol.

Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fomepizole SERB har måttlig effekt 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

Rapporterade biverkningar listas nedanför per organsystemklass och frekvens.
Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$) och vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$).

Organsystemklass (SOC)	Biverkning	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Hypereosinofili, anemi	Vanliga
Psykiatriska tillstånd	Oro, upprördhet	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel, huvudvärk	Mycket vanliga
	Vertigo, kramper, nystagmus, talstörningar	Vanliga
Ögon	Synstörningar	Vanliga
Hjärtat	Bradykardi, takykardi	Vanliga
Blodkärll	Förhöjt blodtryck	Vanliga
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, diarré, dyspepsi, hicka	Vanliga
Lever och gallvägar	Transaminasstegring	Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Klåda, utslag	Vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	CK-stegring	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktion vid injektionsstället inflammation vid injektionsstället	Vanliga

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:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

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

Fomepizol är dialyserbart och dialys kan användas vid behandling av överdos.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid förgiftningar, ATC-kod: V03AB34

Verkningsmekanism

Fomepizol är en kompetitiv hämmare av alkoholdehydrogenas (ADH). ADH katalyserar det första steget av metabolismen av etylenglykol och metanol i levern. Fomepizolbehandling blockerar uppkomsten av giftiga metaboliter av etylenglykol och metanol och förlänger deras plasmahalveringstid. Etylenglykol elimineras oförändrad i urinen och inducerar osmotisk polyuri. Metanol elimineras oförändrad via lungor och urin.

Plasmahalveringstiden av etylenglykol förlängs från 4 timmar till 10-16 timmar med fomepizol.

Plasmahalveringstiden av metanol (14 till 20 timmar vid måttlig förgiftning och 24 till 30 timmar vid allvarlig förgiftning) är förlängd till 54-70 timmar under verkan av fomepizol.

Fomepizol har visats vara effektiv vid behandling av etylenglykolförgiftning hos hundar och apor, vid laddningsdoser på 20 respektive 50 mg/kg.

Fomepizol har visats vara effektiv vid behandling av akut metanolförgiftning hos apor med doser på 10, 20 och 50 mg/kg/dag.

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 vid oral som intravenös administrering.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Fomepizol har en distributionsvolym på cirka 0,7 l/kg.

Metabolism

Fomepizol metaboliseras nästintill fullständigt i kroppen. Den huvudsakliga metaboliten, 4-karboxypyrazol, har ingen hämmande effekt *in vitro* på human ADH-aktivitet.

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.

Eliminering

Utsöndringen av fomepizol och dess metaboliter sker huvudsakligen via 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.

Linjäritet/icke-linjäritet

Elimineringen av fomepizol är icke-linjär och mättningsbar vid doser från 7 till 20 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.

Inga konventionella studier avseende reproduktionstoxikologi har utförts. I litteraturen finns rapporter på embryotoxiska (ökad frekvens av fetal resorption) och teratogena (ökad 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: 24 timmar (se avsnitt 6.4).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

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

Endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel ska kasseras.

Fomepizolkoncentratet måste spädas före användning. Beredning av infusionslösning ska ske under aseptiska förhållanden.

Fomepizolkoncentratet bör spädas ut i antingen natriumklorid 0,9 % (9 mg/ml) eller i glukoslösning 5 % (50 mg/ml) för intravenöst bruk.

Patienter med normal njurfunktion:

Varje dos som ska administreras späds med ovan nämnda lösningar till en volym på 250 ml och ges som långsam infusion under 30-45 minuter (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion:

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SERB S.A.

Avenue Louise, 480
1050 Brussels
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

17485

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 december 2001

Datum för den senaste förnyelsen: 21 september 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-08-17