

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

FOMEPIZOLE SERB 5 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere ml bevat 8 mg fomepizolsulfaat, overeenkomend met 5 mg fomepizol.

Een ampul van 20 ml bevat 160 mg fomepizolsulfaat, hetgeen overeenkomt met 100 mg fomepizol.

Hulpstof(fen) met bekend effect: een ampul van 20 ml bevat 2,4 mmol natrium

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Fomepizole SERB is een heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 THERAPEUTISCHE INDICATIES

Fomepizole SERB is een antidotum voor de behandeling van acute ethyleenglycolvergiftiging.

4.2 DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING

Dosering

De behandeling dient te beginnen bij elk vermoeden van ethyleenglycolvergiftiging en zo vroeg mogelijk na de inname van ethyleenglycol, zelfs als er geen tekenen van toxiciteit zijn.

Bij het ontbreken van een ethyleenglycolgehaltebepaling moet rekening gehouden worden met een ethyleenglycolvergiftiging op basis van volgende criteria:

-voorgeschiedenis van de patient;

-osmolare depletie ≥ 20 mOsm/kg H₂O;

-metabole acidose met aniondepletie >16 mmol/l (aanwezigheid van hoge glycolaatspiegels);

-aanwezigheid van calciumoxalaatkristallen in de urine.

Bij opname moet de ethyleenglycolspiegel in het plasma worden bepaald; deze bepaling mag echter het opstarten van de behandeling met fomepizol niet vertragen. De ethyleenglycolplasmaconcentraties moeten om de 12 à 24 uur worden bepaald.

De dosis wordt bepaald door de ethyleenglycolplasmaconcentratie en de nierfunctie:

-patiënten met een normale nierfunctie of met een mild tot matig gestoorde nierfunctie zoals is gebleken uit de serumcreatininespiegel (100 to 265 $\mu\text{mol/l}$) en waarbij hemodialyse niet nodig is:

De toediening dient te gebeuren door middel van een langzame intraveneuze infusie gedurende 30 tot 45 minuten, er wordt als volgt toegediend: infusie van een start dosis van 15 mg/kg gevolgd door een dosis om de 12 uur tot de ethyleenglycolspiegels gedaald zijn beneden 0,2 g/l (3,2 mmol/l).

Fomepizol dosis (mg/kg lichaamsgewicht)					
startdosis	2de dosis (12 uur)	3de dosis (24 uur)	4de dosis (36 uur)	5de dosis (48 uur)	6de dosis (60 uur)
15	10	10	10	7,5 tot 15	5 tot 15

Het aantal onderhoudsdoseringen en de dosis na 48 uur zal afhangen van de initiële concentratie en het verloop in de tijd van de ethyleenglycolspiegels.

In het algemeen worden 4 tot 5 onderhoudsdoseringen aanbevolen voor een initiële ethyleenglycolspiegel tussen 3 en 6 g/l (48 tot 96 mmol/l) en 1 tot 3 onderhoudsdoseringen worden aanbevolen voor initiële ethyleenglycolspiegels tussen 0,35 en 1,5 g/l (5,6 tot 24 mmol/l).

-patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen is gebleken uit de serumcreatininespiegel (> 265 $\mu\text{mol/l}$)

Hemodialyse is aangewezen in combinatie met fomepizol.

Een startdosis van 15 mg/kg wordt via intraveneuze infusie toegediend over een tijdspanne van 30 tot 45 minuten, gevolgd door 1 mg/kg/uur in continue infusie gedurende het volledige verloop van de hemodialyse.

De dosis van fomepizol bij continue veneuze hemodiafiltratie, een andere methode voor extracorporale eliminatie, is niet bekend.

De hemodialyse en de toediening van de fomepizolsulfaat dienen te worden beëindigd als de metabole acidose gecorrigeerd is en de plasmaconcentratie van ethyleenglycol is teruggebracht tot beneden 0,2 g/l (3,2 mmol/l).

-Hemodialyse in combinatie met fomepizol moet eveneens gestart worden wanneer zich tenminste één van de volgende verschijnselen voordoen:

-arteriële pH < 7,10;

-daling van de arteriële pH > 0,05, resulterende in een pH buiten de normale range ondanks de bicarbonaatinfusie;

-onvermogen om een arteriële pH > 7,30 te behouden, ondanks bicarbonaattherapie;

-daling van de serumconcentratie van bicarbonaat met meer dan 5 mmol/l ondanks de bicarbonaattherapie;

-stijging van het serumcreatinine met > 90 µmol/l (1 mg/dl).

-oudere patiënten:

De klinische ervaring met oudere patiënten is beperkt. Het doseringsschema moet worden aangepast aan de nierfunctie (zie hierboven).

-kinderen:

Er zijn geen farmacokinetische gegevens beschikbaar voor fomepizol bij kinderen. Klinische ervaring is beperkt en is eveneens gebaseerd op doseringen die zijn aangepast aan het lichaamsgewicht.

-patiënten met gestoorde leverfunctie:

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Fomepizole SERB 5 mg/ml, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie moet worden verdund voor gebruik (zie rubriek 6.6). De verdunde oplossing moet door middel van een langzame intraveneuze infusie worden toegediend.

4.3 CONTRA-INDICATIES

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of andere pyrazolen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 BIJZONDERE WAARSCHUWINGEN EN VOORZORGEN BIJ GEBRUIK

Een eerdere behandeling van ethyleenglycolvergiftiging met ethanol sluit het gebruik van fomepizol niet uit. Desalniettemin wordt de combinatie van ethanol en fomepizol gewoonlijk niet aangeraden (Zie rubriek 4.5);

Bij enkele patiënten werden matige overgevoeligheidsreacties gemeld (huiduitslag, hypereosinofilie). Indien dergelijke symptomen zich voordoen, dienen deze goed te worden gevolgd.

In geval van het optreden van ernstige overgevoeligheidsreacties (angioedeem, bronchospasme, anafylactische shock) moet de behandeling van de patiënt worden gewijzigd. De infusie van fomepizolsulfaat moet onmiddellijk worden gestaakt indien er geen andere mogelijke oorzaak wordt gevonden. Een symptomatische behandeling dient te worden opgestart. Fomepizolsulfaat dient niet meer te worden toegediend aan de patiënt. Een ethanolbehandeling moet worden opgestart en de toepassing van hemodialyse overwogen.

Ethyleenglycolvergiftiging veroorzaakt in ernstige gevallen metabole acidose (aniondepletie > 16 mmol/l), convulsieve coma en nierinsufficiëntie.

De behandeling van ethyleenglycolintoxicatie bestaat uit het voorkomen van de metabolisering van ethyleenglycol tot zijn toxische metabolieten, de correctie van de metabole acidose, een voldoende hydratatie (oraal of zo nodig veneus) teneinde het risico op dehydratie en hypernatriëmie te voorkomen en de urine klaring van ethyleenglycol te verhogen. Zo nodig, moeten de toxische metabolieten door middel van hemodialyse worden verwijderd. De monitoring bestaat uit frequente bepaling van de plasmaconcentraties van ethyleenglycol, de bloedgasen, de pH, de elektrolyten, het serumcreatinine, urine-analyse en het opsporen van oxalaatkristallen in de urine.

Het wordt aanbevolen de levertransaminasen te bepalen en een bloedbeeldbepaling uit te voeren vóór aanvang van de behandeling en één maand na het staken van de behandeling.

Een bestaande leverfunctiestoornis vereist dat de levertransaminasen nauwlettend worden gevolgd.

Fomepizole SERB 5 mg/ml, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie mag niet onverdund worden toegediend. Het verdunde concentraat mag niet in een bolusinjectie worden toegediend.

Dit geneesmiddel bevat 55 mg (2,4 mmol) natrium per ampul, overeenkomend met 2,8% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene. Het wordt aanbevolen om Fomepizole SERB te verdunnen in een glucose-oplossing voor patiënten met een natriumarm dieet (zie rubriek 6.6).

4.5 INTERACTIES MET ANDERE GENEESMIDDELEN EN ANDERE VORMEN VAN INTERACTIE

Combinatie met ethanol:

Gelijktijdig gebruik van alcohol en fomepizol vermindert de eliminatie beide stoffen. Hoewel de klinische effectiviteit van fomepizol niet wordt verzwakt, wordt om veiligheidsredenen gelijktijdig gebruik van fomepizol en alcohol niet aanbevolen (Zie rubriek 4.4).

4.6 VRUCHTBAARHEID, ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens over het gebruik van fomepizol bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico bij de mens is niet bekend.

Fomepizol dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij dit uitdrukkelijk noodzakelijk is.

Borstvoeding

Het is niet bekend of fomepizol in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het wordt daarom aanbevolen de borstvoeding tijdelijk te staken tijdens de behandeling met Fomepizole Serb.

Vruchtbaarheid

Er werden geen vruchtbaarheidsstudies uitgevoerd.

4.7 BEÏNVLOEDING VAN DE RIJVAARDIGHEID EN HET VERMOGEN OM MACHINES TE BEDIENEN

Patiënten moeten erop worden gewezen dat er een risico bestaat op sufheid en duizeligheid als gevolg van behandeling.

Het wordt afgeraden voertuigen te besturen of machines te bedienen in de eerste dagen na het stopzetten van de behandeling.

4.8 BIJWERKINGEN

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: <i>Vaak:</i> Eosinofilie, anemie
Psychische stoornissen: <i>Vaak:</i> Angst, opwinding
Zenuwstelselaandoeningen: <i>Zeer vaak:</i> Sufheid, hoofdpijn <i>Vaak:</i> Duizeligheid, convulsies, nystagmus, spraakstoornissen
Oogaandoeningen: <i>Vaak:</i> Visusstoornissen
Hartaandoeningen: <i>Vaak:</i> Bradycardie, tachycardie
Bloedvataandoeningen: <i>Vaak:</i> Verhoogde bloeddruk

Maagdarmstelselaandoeningen:	
<i>Vaak:</i>	Nausea, braken, diarree, dyspepsia, de hik;
Lever- en galaandoeningen:	
<i>Vaak:</i>	Verhoging van de transaminasen
Huid- en onderhuidaandoeningen:	
<i>Vaak:</i>	Pruritis, rash
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:	
<i>Vaak:</i>	Verhoogde CPK
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	
<i>Vaak:</i>	lokale reactie op de plaats van toediening, ontsteking op de plaats van toediening

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via :

Nederland:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb - website: www.lareb.nl

België:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten, Afdeling Vigilantie, EUROSTATION II, Victor Hortaplein, 40/40, B-1060 Brussel - website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 OVERDOSERING

Sufheid, dronken gevoel, nausea, duizeligheid, hoofdpijn, nystagmus en spraakstoornissen werden waargenomen bij doses van 50 tot 100 mg/kg bij gezonde vrijwilligers.

In geval van aanzienlijke overdosering moet de toepassing van hemodialyse worden overwogen daar fomepizolsulfaat dialyseerbaar is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 FARMACODYNAMISCHE EIGENSCHAPPEN

Farmacotherapeutische groep: Antidotum, ATC-code : VO3 AB 34

Fomepizol is een competitieve remmer van alcoholdehydrogenase (ADH). ADH katalyseert de eerste stap in het metabolisme van ethyleenglycol in de lever. De behandeling met fomepizol blokkeert de vorming van toxische metabolieten van ethyleenglycol en verlengt de plasmahalfwaardetijd van ethyleenglycol. Ethyleenglycol wordt vervolgens in onveranderde vorm uitgescheiden in de urine en induceert osmotische polyurie.

De plasmahalfwaardetijd van ethyleenglycol die onder normale omstandigheden ongeveer 4 uur bedraagt, wordt onder invloed van fomepizol verlengd tot 10 – 16 uur.

De werkzaamheid van fomepizol bij de behandeling van ethyleenglycolvergiftiging werd aangetoond bij de hond en de aap met respectievelijke startdoses van 20 en 50 mg/kg.

Bij gezonde vrijwilligers werd het farmacologische effect van fomepizol indirect aangetoond, door middel van een aantoonbare metabole interactie met ethanol dat eveneens door ADH wordt gemetaboliseerd. Doses fomepizol van 7 tot 20 mg/kg oraal of intraveneus zijn doeltreffend.

5.2 FARMACOKINETISCHE EIGENSCHAPPEN

Het distributievolume van fomepizol is ongeveer 0,7 l/kg. De eliminatie van fomepizol geschiedt via een non-lineaire kinetiek en is verzadigbaar voor doseringen van 7 tot 20 mg/kg. Na herhaalde toediening induceert fomepizol zijn eigen metabolisme.

Fomepizol wordt bijna volledig geëlimineerd door middel van metabolisatie. De voornaamste metaboliet, 4-carboxypyrazol, inhibeert *in vitro* de activiteit van humaan ADH niet.

De enzymen die betrokken zijn bij het metabolisme van fomepizol zijn niet geïdentificeerd. In preklinische studies bleek fomepizol zowel een remmer als een inductor van de CYP450 isoenzymen. Gelijksortige studies zijn niet uitgevoerd bij de mens en de mogelijke beïnvloeding van de farmacokinetiek van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd via het CYP450 is niet voorspelbaar.

Fomepizol en de metabolieten worden uitgescheiden in de urine, waarvan slechts 2 tot 3 % in onveranderde vorm.

Fomepizol is dialyseerbaar. De extractiecoëfficiënt bedraagt ongeveer 0,75, en de extractie per uur ligt tussen 0,41 en 1,15 mg/kg/uur.

5.3 GEGEVENS UIT HET PREKLINISCH VEILIGHEIDSONDERZOEK

Toxiciteitstudies bij dieren hebben geen bijzondere toxiciteit van fomepizol aangetoond.

Fomepizolsulfaat vertoonde geen mutagene, noch clastogene eigenschappen.

Het carcinogene vermogen en de reproductietoxiciteit van fomepizol zijn niet bestudeerd.

Met betrekking tot de reproductietoxiciteit zijn er geen conventionele studies verricht. Uit literatuurgegevens is echter gebleken dat fomepizol, dat intraperitoneaal werd toegediend op dag 11 van de zwangerschap bij muizen in een dosis (mg/kg/dag) die 6,5 keer de therapeutische startdosis van fomepizol bedroeg, aanleiding gaf tot embryotoxische

effecten (toename van het aantal foetusresorpties) en teratogene effecten (toename van het aantal misvormingen van de voorste ledematen).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride, water voor injecties.

6.2 GEVALLEN VAN ONVERENIGBAARHEID

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 HOUDBAARHEID

3 jaar

Na verdunning (zie rubriek 6.4): 24 uur.

6.4 SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN BIJ BEWAREN

Niet in de vriezer bewaren.

Na verdunning (zie rubriek 6.6): de chemische en fysische in-use stabiliteit werd aangetoond voor een tijdspanne van 24 uur, bij 25 °C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt zijn de in-use houdbaarheid en de bewaarcondities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Deze zouden normaliter niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C mogen zijn, tenzij de verdunning plaatsgevonden heeft onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.5 AARD EN INHOUD VAN DE VERPAKKING

20 ml in One-Point Cut (OPC)-ampullen (kleurloos glas type I); doos van 5.

6.6 SPECIALE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN EN ANDERE INSTRUCTIES

Enkel heldere en kleurloze oplossingen zonder zichtbare deeltjes mogen worden gebruikt.

Voor éénmalig gebruik. Niet gebruikt product dient te worden weggegooid.

Fomepizole SERB 5 mg/ml, concentraat voor oplossing voor intraveneuze infusie moet voor gebruik worden verdund. De bereiding van de oplossing voor infusie moet onder aseptische omstandigheden plaatsvinden.

Het concentraat moet worden verdund met een 0,9 % natriumchloride oplossing of een 5% glucose oplossing voor intraveneus gebruik.

Bij patiënten met normale nierfunctie:

Iedere enkelvoudige dosis moet worden verdund met 100 tot 250 ml van de bovenstaande oplossingen en via infusie worden toegediend over een tijdspanne van 30 tot 45 minuten zoals aangegeven in rubriek 4.2.

Bij patiënten met gestoorde nierfunctie:

Voor een continue infusie bij patiënten die hemodialyse ondergaan mag het concentraat in uitzonderlijke gevallen verdund worden met een kleiner volume van de bovenstaande oplossingen teneinde vloeistofoverload te voorkomen.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SERB

Louisalaan
1050
België

S.A.

480
Brussel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nederland : RVG 26970 / België: BE233326

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Nederland:

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18-02-2002

Datum van laatste verlenging: 21-09-2010

België:

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18-03-2002

Datum van laatste verlenging: 21-09-2010

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

De laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 1, 4.4, 4.6: 20 mei 2019.