

Fomepizole SERB

R EF**SERB S.A.**

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 5 mg/ml
(Klar, färglös lösning, fri från synliga partiklar)

Medel vid förgiftning, etylenglykolangitidot

Aktiv substans:

Fomepizol

ATC-kod:

V03AB34

Läkemedel från SERB S.A. omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2019-12-02.

Indikationer

Antidot för behandling av akut etylenglykolförgiftning.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller andra pyrazoler eller mot något hjälpämne som anges under Innehåll.

Dosering

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

Om etylenglykolhalter ej uppmätts skall etylenglykolförgiftning misstänkas vid följande kriterier:

- anamnes
- osmolärt gap ≥ 20 mOsm/kg H₂O
- metabolisk acidosis med anjongap > 16 mmol/l (förekomst av höga nivåer glykolat)
- kalciumoxalatkristaller i urinen

Vid intagning på sjukhus 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). Se följande schema:

Fomepizoldos (mg/kg kroppsvikt)					
	2:a dos	3:e dos	4:e dos	5:e dos	6:e dos

Fomepizoldos (mg/kg kroppsvikt)					
Laddningsdos	(12 timmar)	(24 timmar)	(36 timmar)	(48 timmar)	(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 (3,2mmol/l).

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

- arteriellt pH <7,10
- arteriell sänkning av pH >0,05 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.

Nedsatt leverfunktion

Kliniska data saknas.

Administreringssätt

Fomepizole SERB 5 mg/ml infusionskoncentrat skall spädas före användning enligt avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering. Den utspädda lösningen skall administreras genom långsam intravenös infusion.

Varningar och försiktighet

Föregående behandling med etanol utesluter inte behandling med fomepizol. Vanligen rekommenderas dock inte kombinationsbehandling med etanol och fomepizol (se Interaktioner).

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 Hållbarhet, förvaring och hantering).

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.

Graviditet

Det finns inga data från användning av fomepizol i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se Prekliniska uppgifter) 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.

Trafik

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.

Biverkningar

Blodet och lymfsystemet:	
<i>Vanliga:</i>	Eosinofili, anemi
Psykiska störningar:	
<i>Vanliga:</i>	Oro, upprördhet
Centrala och perifera nervsystemet:	
<i>Mycket vanliga:</i>	Yrsel, huvudvärk
<i>Vanliga:</i>	Vertigo, kramper, nystagmus, talstörningar
Ögon:	
<i>Vanliga:</i>	Synstörningar
Hjärtat:	
<i>Vanliga:</i>	Bradykardi, takykardi
Blodkärl:	
<i>Vanliga:</i>	Förhöjt blodtryck
Magtarmkanalen:	
<i>Vanliga:</i>	Illamående, kräkningar, diarré, dyspepsi, hicka
Lever och gallvägar:	
<i>Vanliga:</i>	Transaminasstegring
Hud och subkutan vävnad:	
<i>Vanliga:</i>	Klåda, utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv:	
<i>Vanliga:</i>	CK-stegring

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	
<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 till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

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.

Farmakodynamik

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.

Farmakokinetik

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 upprepade 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 enzymer 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.

Prekliniska uppgifter

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 (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.

Innehåll

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.

Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid, vatten för injektionsvätskor.

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom med de som nämns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Hållbarhet, förvaring och hantering

3 år. Får ej frysas.

Efter utspädning: 24 timmar.

Efter spädning 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.

Endast klar och färglös lösning utan synliga partiklar skall användas.

Endast för engångsbruk. Ej använt läkemedel skall kasseras.

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

Fomepizolkoncentratet bör spädas ut i antingen 0,9 % natriumklorid eller i 5 % glukoslösning för intravenöst bruk.

Patienter med normal njurfunktion:

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

Patienter med nedsatt njurfunktion:

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

Förpackningsinformation

Koncentrat till infusionsvätska, lösning 5 mg/ml (Klar, färglös lösning, fri från synliga partiklar)

5 x 20 milliliter ampull (fri prissättning), EF