

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FOMEPIZOLE SERB 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml contient 8 mg de sulfate de fomépizole, équivalent à 5 mg fomépizole.

Une ampoule de 20 ml contient 160 mg de sulfate de fomépizole, équivalent à 100 mg de fomépizole.

Excipient à effet notoire: une ampoule de 20 ml contient 2,4 mmol de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Fomepizole SERB est une solution limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Fomepizole SERB est un antidote utilisé dans le traitement des intoxications aiguës par l'éthylène glycol et des intoxications aiguës par le méthanol.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement doit être débuté devant toute suspicion d'intoxication par l'éthylène glycol ou par le méthanol, le plus précocement possible après la prise du toxique, même en l'absence de signes de toxicité.

En l'absence de dosage de l'éthylène glycol, l'intoxication par l'éthylène glycol doit être suspectée sur la base des antécédents du patient. Dans les formes sévères, l'intoxication se manifeste par une acidose métabolique (trou anionique > 16 mmol/l), un coma convulsif et une insuffisance rénale (y compris la présence de cristaux d'oxalate de calcium dans les urines).

En l'absence de dosage du méthanol, une intoxication par le méthanol doit être suspectée sur la base des antécédents du patient. Dans les formes sévères, l'intoxication se manifeste par une acidose métabolique (trou anionique > 16 mmol/l), une mydriase et des troubles visuels, suivis d'un coma.

La présence d'un trou osmolaire élevé, non expliqué par la présence d'éthanol, permet d'estimer les concentrations plasmatiques d'éthylène glycol ou de méthanol, en attendant les dosages spécifiques.

Un dosage plasmatique d'éthylène glycol ou du méthanol doit être effectué à l'admission. Néanmoins, l'attente du résultat ne doit pas retarder la mise en route du traitement. Il convient d'effectuer les dosages d'éthylène glycol ou du méthanol toutes les 12 à 24 heures.

La posologie du fomépizole dépend de la concentration plasmatique d'éthylène glycol ou de méthanol et de la fonction rénale.

Intoxication par l'éthylène glycol

Patients présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère à modérée déterminée par la créatinine sérique ($< 265 \mu\text{mol/l}$) ne nécessitant pas d'hémodialyse :

Perfusion d'une dose de charge de 15 mg/kg, suivie de doses d'entretien administrées toutes les 12 heures. Le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le taux d'éthylène glycol plasmatique soit inférieur à 0,2 g/l (3,2 mmol/l).

<i>Dose de Fomépipzole (mg/kg de poids corporel)</i>					
<i>dose de charge</i>	2 ^e dose (12 heures)	3 ^e dose (24 heures)	4 ^e dose (36 heures)	5 ^e dose (48 heures)	6 ^e dose (60 heures)
15	10	10	10	7,5 à 15	5 à 15

Le nombre de doses d'entretien et la dose après la 48^e heure dépendent du taux initial et de la décroissance des taux d'éthylène glycol.

Généralement, 4 à 5 doses d'entretien sont recommandées pour un taux initial d'éthylène glycol compris entre 3 et 6 g/l (48 à 96 mmol/l) et 1 à 3 doses d'entretien sont recommandées pour un taux initial d'éthylène glycol compris entre 0,35 et 1,5 g/l (5,6 à 24 mmol/l).

Patients présentant une insuffisance rénale sévère déterminée par la créatinine sérique ($> 265 \mu\text{mol/l}$) ou une augmentation de la créatinine sérique $> 90 \mu\text{mol/l}$ (1 mg/dl):

L'hémodialyse est indiquée en association avec le traitement par fomépizole.

Perfusion d'une dose de charge de 15 mg/kg (sur 30 à 45 minutes), suivie d'une perfusion continue de 1 mg/kg/heure pendant toute la durée de la dialyse.

La posologie du fomépizole au cours de l'hémodiafiltration, un autre mode d'épuration extra-corporelle, n'est pas connue.

L'hémodialyse est indiquée en association avec le traitement par fomépizole si l'un des critères suivants est rempli :

- pH artériel $< 7,10$
- diminution du pH artériel $> 0,05$ conduisant à un pH en dehors de valeurs normales malgré l'injection de bicarbonates
- impossibilité de maintenir un pH artériel $> 7,30$ malgré l'injection de bicarbonates
- diminution des bicarbonates sanguins (différentiel $> 5 \text{ mmol/l}$) malgré l'injection de bicarbonates

Le traitement (administration de sulfate de fomépizole associé ou non à l'hémodialyse) doit être interrompu dès que l'acidose métabolique est corrigée et que la concentration plasmatique d'éthylène glycol est inférieure à 0,2 g/l (3,2 mmol/l).

Intoxication par le méthanol

Patients présentant une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère à modérée déterminée par la créatinine sérique ($< 265 \mu\text{mol/l}$) ne nécessitant pas d'hémodialyse :

Perfusion d'une dose de charge de 15 mg/kg suivie des doses d'entretien administrées toutes les 12 heures. Le

traitement est poursuivi jusqu'à ce que la concentration de méthanol ait été réduite à moins de 0,20 g/l (6,2 mmol/l).

<i>Dose de fomépizole (mg/kg de poids corporel)</i>						
<i>dose de charge</i>	2e dose (12 heures)	3e dose (24 heures)	4e dose (36 heures)	5e dose (48 heures)	6e dose (60 heures)	7e dose (72 heures)
15	10	10	10	10	10 à 15	10 à 15

Patients présentant une insuffisance rénale sévère déterminée par la créatinine sérique (> 265 µmol/l) ou une augmentation de la créatinine sérique > 90 µmol/l (1 mg/dl) :

Perfusion d'une dose de charge de 15 mg/kg (sur 30 à 45 minutes), suivie par une perfusion continue de 1 mg/kg/heure pendant toute la durée de l'hémodialyse. En alternative, une dose d'entretien de 10 mg/kg toutes les 4 heures pendant une hémodialyse intermittente (HDI) ou 10 mg/kg toutes les 8 heures pendant une thérapie de remplacement rénal continue (TRRC) peut être utilisée..

Une hémodialyse doit également être mise en œuvre en association avec le fomépizole si l'un des critères suivants est satisfait :

- présence de troubles visuels et/ou atteinte neurologique
- dégradation des signes vitaux malgré les soins de soutien intensifs
- présence d'un coma pouvant être attribué au méthanol
- méthanol sérique >0,5 g/l
- pH artériel à l'admission < 7,10
- diminution du pH artériel de plus de 0,05 unités ou diminution du bicarbonate sérique de plus de 5 mmol/l malgré une supplémentation en bicarbonates
- incapacité à maintenir un pH artériel $\geq 7,30$
- diminution du méthanol sérique à une vitesse < 0,1 g/l par 24 heures

Un bilan biologique doit être réalisé au début du traitement : électrolytes veineux pour calculer le trou anionique et les gaz du sang (acidose). Ce bilan doit être répété pendant le traitement, toutes les 8 à 12 heures, afin de surveiller la progression du trou anionique et de l'équilibre acido-basique. Le traitement (administration de sulfate de fomépizole associé ou non à l'hémodialyse) doit être interrompu si la concentration de méthanol a été réduite à une valeur inférieure à 0,20 g/l (6,2 mmol/l), que l'acidose métabolique est corrigée et que les symptômes cliniques se sont améliorés (absence de dégradation neurologique et de troubles visuels).

Chez le sujet âgé :

L'expérience clinique chez le sujet âgé est limitée. Le schéma posologique doit être adapté à la fonction rénale (voir ci-dessus).

Chez l'enfant :

Il n'existe pas de données de pharmacocinétique du fomépizole chez l'enfant. L'expérience clinique du fomépizole chez l'enfant est limitée et basée sur des doses similaires adaptées au poids.

Chez le patient en insuffisance hépatique :

Il n'existe pas de données cliniques disponibles.

Mode d'administration

Fomepizole SERB 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, doit être dilué avant utilisation (voir rubrique 6.6). La solution diluée doit être administrée par perfusion intraveineuse lente sur 30 à 45 minutes. Une perfusion continue de fomépizole peut être envisagée pour les patients qui nécessitent une hémodialyse (voir 4.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, aux autres pyrazolés ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le traitement préalable de l'intoxication par l'éthylène glycol ou par le méthanol avec de l'éthanol ne contre-indique pas l'utilisation du fomépizole. Cependant, l'association du fomépizole avec l'éthanol n'est habituellement pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Des réactions d'hypersensibilité mineures ont été rapportées chez quelques patients (éruption cutanée, hyperéosinophilie). Il convient de surveiller la survenue de ces symptômes.

La prise en charge du patient doit être modifiée en cas de réaction d'hypersensibilité majeure (angioedème, bronchospasme, choc anaphylactique...). Il convient alors d'arrêter immédiatement la perfusion de fomépizole en l'absence d'une autre cause établie ; un traitement symptomatique doit être initié et le fomépizole ne doit pas être réadministré au patient. Un traitement par l'éthanol doit être mis en place et une hémodialyse doit être envisagée.

La prise en charge de l'intoxication par l'éthylène glycol consiste à bloquer le métabolisme de l'éthylène glycol en ses métabolites toxiques, à corriger l'acidose métabolique, à assurer un apport hydrique (oral ou intraveineux) suffisant pour prévenir les risques de déshydratation et d'hypernatrémie, à augmenter la clairance rénale de l'éthylène glycol, et, le cas échéant, à éliminer les métabolites toxiques par hémodialyse.

La surveillance du traitement nécessite des dosages répétés d'éthylène glycol plasmatique, des gaz du sang, du pH, des électrolytes, de la créatinine sérique ainsi que la recherche de cristaux oxaliques urinaires.

Un dosage des transaminases hépatiques et une numérotation de la formule sanguine (NFS) avant et 1 mois après le traitement sont recommandés afin de détecter toute hyperéosinophilie éventuelle.

Une insuffisance hépatique préexistante nécessite une surveillance attentive des transaminases hépatiques.

Fomepizole SERB 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, ne doit pas être administré non dilué. Le produit dilué ne doit pas être injecté en bolus.

Fomepizole SERB contient du sodium

Ce médicament contient 55 mg (2,4 mmol) de sodium par ampoule, ce qui équivaut à 2,8% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. Il est recommandable de diluer Fomepizole SERB dans une solution de glucose pour les patients qui suivent un régime contrôlé en sodium (voir rubrique 6.6).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Association avec l'éthanol.

L'usage concomitant d'alcool et de fomépizole réduit le taux d'élimination des deux substances. Bien que l'efficacité clinique du fomépizole ne semble pas modifiée, pour des raisons de sécurité, l'usage concomitant du fomépizole et de l'alcool n'est pas recommandé (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données cliniques sur l'utilisation du fomépizole pendant la grossesse. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque

potentiel pour l'homme est inconnu.

Le fomépizole ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf en cas de nécessité clairement établie.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du fomépizole dans le lait maternel. Il est conseillé d'interrompre l'allaitement au cours du traitement avec Fomepizole SERB.

Fertilité

Aucune étude de fertilité n'a été réalisée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Fomepizole SERB a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

L'attention doit être attirée sur les risques éventuels d'étourdissements et de vertiges dus au traitement.

Il est déconseillé de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines les premiers jours qui suivent l'arrêt du traitement.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés sont classés ci-dessous par système d'organe et fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) et fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$).

Classe de système d'organe (SOC)	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Hyperéosinophilie, anémie	Fréquent
Affections psychiatriques	Anxiété, agitation	Fréquent
Affections du système nerveux	Étourdissements, maux de tête	Très fréquent
	Vertiges, convulsions, nystagmus, troubles du langage	Fréquent
Affections oculaires	Troubles visuels	Fréquent
Affections cardiaques	Bradycardie, tachycardie	Fréquent
Affections vasculaires	Augmentation de la pression artérielle	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, diarrhée, dyspepsie, hoquet	Fréquent
Affections hépatobiliaires	Augmentation des transaminases	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Prurit, éruption cutanée	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Augmentation de la créatine phosphokinase	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection, inflammation au site d'injection	Fréquent

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Etourdissements, sensations ébrieuses, nausées, vertiges, céphalées, nystagmus et troubles du langage ont été observés à des doses de 50 à 100 mg/kg chez le volontaire sain.

En cas de surdosage important, le sulfate de fomépizole étant dialysable, il conviendra de discuter l'intérêt de la mise en place d'une hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antidote, code ATC : V03AB34

Mécanisme d'action

Le fomépizole est un inhibiteur compétitif de l'alcool déshydrogénase (ADH). L'ADH catalyse la première étape du métabolisme de l'éthylène glycol et du méthanol au niveau hépatique. Le traitement par le fomépizole bloque la formation des métabolites toxiques de l'éthylène glycol et du méthanol et induit une augmentation de leur demi-vie plasmatique. L'éthylène glycol est alors éliminé sous forme inchangée par voie urinaire et provoque une polyurie osmotique. Le méthanol est éliminé sous forme inchangée par les voies pulmonaire et urinaire.

La demi-vie plasmatique de l'éthylène glycol, initialement de 4 heures, est ainsi prolongée à 10 – 16 heures sous l'effet de fomépizole.

La demi-vie plasmatique du méthanol (14 à 20 heures en cas d'intoxication modérée et 24 à 30 heures en cas d'intoxication sévère) est prolongée à 54 à 70 heures sous l'effet de fomépizole.

L'efficacité du fomépizole dans le traitement de l'intoxication par éthylène glycol a été montrée chez le chien et le singe avec des doses de charge de 20 et 50 mg/kg, respectivement.

L'efficacité du fomépizole dans le traitement de l'intoxication aiguë par méthanol a été montrée chez le singe avec des doses de 10, 20 et 50 mg/kg/jour.

Chez le volontaire sain, les effets pharmacologiques du fomépizole ont été montrés de façon indirecte, par la mise en évidence d'une interaction métabolique avec l'éthanol, également métabolisé par l'ADH. Des doses de fomépizole de 7 à 20 mg/kg sont efficaces lorsqu'elles sont administrées par voie orale ou intraveineuse.

5.2 Propriétés pharmacocinetiques

Distribution

Le volume de distribution du fomépizole est d'environ 0,7 l/kg.

Biotransformation

Le fomépizole est presque totalement métabolisé dans l'organisme. Le principal métabolite, le 4-carboxypyrazole, n'a pas d'effet inhibiteur *in vitro* sur l'activité de l'ADH humaine.

Les enzymes impliquées dans le métabolisme du fomépizole n'ont pas été identifiées. Dans les études précliniques, le fomépizole s'est révélé être à la fois inhibiteur et inducteur du cytochrome P450. Aucune étude du métabolisme du fomépizole n'a été conduite chez l'homme et les interactions potentielles avec les médicaments métabolisés par le cytochrome P450 ne sont pas prévisibles.

Élimination

L'excrétion du fomépizole et de ses métabolites est principalement urinaire. Seulement 2 à 3 % de la quantité de fomépizole administrée est excrétée dans les urines sous forme inchangée.

Le fomépizole est dialysable. Le coefficient d'extraction est d'environ 0,75 et l'extraction horaire varie entre 0,41 et 1,15 mg/kg/h.

Linéarité/non-linéarité

L'élimination du fomépizole est non-linéaire et est saturable pour les doses allant de 7 à 20 mg/kg.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité particulière du fomépizole. Le sulfate de fomépizole n'a montré aucun signe de mutagénicité ou de clastogénicité.

Le potentiel carcinogène et la toxicité sur les fonctions de reproduction du fomépizole n'ont pas été étudiés.

Aucune étude conventionnelle de toxicité sur la reproduction n'a été conduite. Les données de la littérature montrent que le fomépizole administré chez la souris en dose unique par voie intrapéritonéale, au 11^e jour de grossesse, à une dose 6,5 fois supérieure à la dose thérapeutique de charge a provoqué un effet embryotoxique (augmentation de la fréquence des résorptions fœtales) et un effet tératogène (augmentation de la fréquence des malformations du membre antérieur).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après dilution (voir rubrique 6.4) : 24 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

Après dilution (voir rubrique 6.6) : la stabilité physico-chimique des solutions reconstituées a été démontrée pendant au moins 24 heures à une température ne dépassant pas + 25 °C. Cependant, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. A défaut, le temps et les conditions

de conservation de la solution reconstituée avant usage sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C, sauf en cas de dilution effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 ml en ampoule coupée en un point (OPC) (verre incolore type I); boîte de 5 ampoules.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Seules les solutions transparentes et claires sans particules visibles seront utilisées.

Pour usage unique. Toute solution non utilisée après prélèvement de la dose sera éliminée.

Fomepizole SERB 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, doit être dilué avant usage. La dilution doit s'effectuer dans des conditions d'asepsie.

Le sulfate de fomépizole est dilué dans une solution de chlorure de sodium isotonique 0,9 % ou de glucose 5 %.

Chez le patient avec fonction rénale normale:

Chaque dose à administrer doit être diluée dans l'une des solutions décrites ci-dessus afin d'obtenir un volume de 250 ml, et administrée par perfusion sur une durée de 30 à 45 mn conformément à la rubrique 4.2.

Chez le patient en insuffisance rénale:

Pour une perfusion continue chez les patients soumis à une hémodialyse, la dose à administrer pourra être exceptionnellement diluée dans un volume réduit d'une des solutions décrites ci-dessus, pour éviter l'inflation liquidienne.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SERB S.A.

Avenue Louise 480
1050 Bruxelles
Belgique

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique : BE233326

Luxembourg : 2001120031

- 0311188

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Belgique:

Date de première autorisation : 18. mars 2002

Date de dernier renouvellement: 21 septembre 2010

Luxembourg :

Date de première autorisation : 21 décembre 2001

Date de dernier renouvellement: 21 septembre 2010

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2026

Date d'approbation AFMPS : 06/2026