

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FOMEPIZOLE SERB 5 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 8 mg Fomepizolhemisulfat (entsprechend 5 mg Fomepizol).
Eine Ampulle mit 20 ml enthält 160 mg Fomepizolhemisulfat, entsprechend 100 mg Fomepizol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Ampulle mit 20 ml enthält 2,4 mmol Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
FOMEPIZOLE SERB ist eine klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

FOMEPIZOLE SERB ist ein Antidot, das zur Behandlung von akuten Intoxikationen durch Ethylenglycol verwendet wird.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Bei jedem Verdacht auf das Vorliegen einer Intoxikation durch Ethylenglycol ist nach der Einnahme des Giftstoffs und selbst in Abwesenheit von Vergiftungssymptomen so schnell wie möglich mit der Behandlung zu beginnen.

Falls ein Ethylenglycol-Plasmaspiegel nicht vorliegt, sollte bei folgenden Kriterien eine Ethylenglycolvergiftung angenommen werden:

- Patienten Anamnese
- Osmolare Lücke ≥ 20 mOsm/kg H₂O
- Metabolische Azidose mit einer Anionenlücke > 16 mmol/l (in Gegenwart von hohen Glycolwerten)
- Calciumoxalatkristalle im Urin

Nach der Einlieferung des Patienten sollte eine Bestimmung des Ethylenglycol-Plasmaspiegels durchgeführt werden, diese darf jedoch nicht den Beginn der Behandlung mit Fomepizol verzögern. Der Ethylenglycol-Plasmaspiegels sollte alle 12 bis 24 Stunden bestimmt werden.

Die Dosierung sollte in Abhängigkeit der Plasmakonzentration von Ethylenglycol und der Nierenfunktion vorgenommen werden:

Anwendung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder einer schwach bis mäßig ausgeprägten Nierenfunktionsstörung (Serum-Kreatininwerte im Bereich von 100 bis 265 µmol/l), die eine Hämodialyse nicht erforderlich machen:

Die Behandlung sollte über 30 bis 45 Minuten mittels langsamer intravenöser Infusion (Dauerinfusion) erfolgen. Die Infusion sollte mit einer Initialdosis von 15 mg/kg beginnen, und in Zeitintervallen von 12 Stunden wiederholt werden bis die Plasmakonzentration von Ethylenglycol auf einen Wert von unter 0,2 g/l (3,2 mmol/l) abgesunken ist.

Dosierung von Fomepizol (mg/kg KG)					
Initialdosis	2. Dosis (nach 12 Stunden)	3. Dosis (nach 24 Stunden)	4. Dosis (nach 36 Stunden)	5. Dosis (nach 48 Stunden)	6. Dosis (nach 60 Stunden)
15	10	10	10	7,5 bis 15	5 bis 15

Die Anzahl der Folge-Dosierungen und die Dosis nach 48 Stunden sind abhängig von der Initialdosis und dem Verlauf der Plasmakonzentrationen von Ethylenglycol während der Behandlung.

Allgemein werden bei Ausgangswerten der Plasmakonzentration von Ethylenglycol zwischen 3 bis 6 g/l (48 bis 96 mmol/l) 4 bis 5 Folge-Dosierungen empfohlen. Für Ausgangswerte zwischen 0,35 und 1,5 g/l (5,6 bis 24 mmol/l) werden 1 bis 3 Folge-Dosierungen empfohlen.

Anwendung bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Serum-Kreatinin > 265 µmol/l (3 mg/dl)):

Bei der Behandlung mit Fomepizol ist eine Hämodialyse angezeigt.

Die Initialdosis von 15 mg/kg wird über 30 bis 45 Minuten infundiert. Im Anschluss daran erfolgt eine Dauerinfusion (1 mg/kg/Stunde Fomepizol) während der gesamten Dauer der Hämodialyse.

Die Dosierung von Fomepizol während der Dauer einer venovenösen Hämodiafiltration, sowie anderen Methoden der extrakorporalen Elimination ist nicht bekannt.

Die Hämodialyse und die Gabe von Fomepizolhemisulfat sollte abgebrochen werden, wenn die metabolische Azidose nicht weiter fortbesteht und die Plasmakonzentration des Ethylenglycol unter 0,2 g/l (3,2 mmol/l) abgefallen ist.

Eine Hämodialyse sollte auch dann eingeleitet werden, wenn mindestens einer der folgenden Parameter während der Behandlung mit Fomepizol zutrifft:

- pH (arterielles Blut) < 7,10;
- Abfall des pH des arteriellen Blutes > 0,05 in einen pH-Bereich der trotz Infusion mit Bicarbonat außerhalb des normalen Bereiches liegt;
- Unvermögen den arteriellen Blut-pH > 7,30 trotz Infusion mit Bicarbonat zu halten;

- Abfall der Serum-Bicarbonat-Konzentration um mehr als 5 mmol/l trotz Therapie mit Bicarbonat;
- Anstieg des Serum-Kreatinin auf $> 90 \mu\text{mol/l}$ (1 mg/dl).

Anwendung bei älteren Patienten

Klinische Erfahrungen mit älteren Patienten liegen nur begrenzt vor. Die Behandlung sollte an die Nierenfunktion angepasst werden (siehe oben).

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten über die pharmakokinetischen Eigenschaften von Fomepizol bei Kindern vor. Klinische Erfahrungen liegen nur begrenzt vor und basieren auf ähnlichen, gewichtsabhängigen Dosierungen.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Es liegen keine klinischen Daten vor.

Art der Anwendung

FOMEPIZOLE SERB 5 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, ist vor Gebrauch zu verdünnen (siehe auch Abschnitt 6.6). Die verdünnte Lösung sollte durch langsame intravenöse Infusion verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und andere Pyrazole oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine begonnene Behandlung einer Ethylenglycolvergiftung mit Ethanol schließt nicht die Anwendung von Fomepizol aus. Dennoch wird die Kombination von Ethanol und Fomepizol in der Regel nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei einigen Patienten wurden leichtere allergische Reaktionen (Hautausschlag, Hypereosinophilie) beobachtet. Bei Auftreten dieser Symptome sollten die Patienten überwacht werden.

Bei schweren Symptomen (Angioödem, Bronchospasmus, anaphylaktischer Schock) einer allergischen Reaktion und Fehlen einer anderen möglichen Ursache sollte die Behandlung mit Fomepizol abgebrochen werden. Symptomatische Maßnahmen sollten eingeleitet werden. Eine Ethanolgabe sollte erfolgen und eine Hämodialyse sollte in Betracht gezogen werden.

Eine Intoxikation durch Ethylenglycol führt in schweren Fällen zu einer metabolischen Azidose (Anionenlücke $> 16 \text{ mmol/l}$), Krämpfen und Koma sowie zu Niereninsuffizienz.

Die Behandlung einer Ethylenglycolvergiftung zielt auf die Verhinderung der Bildung von toxischen Metaboliten des Ethylenglycols ab, sowie zur Korrektur einer metabolischen Azidose, auf ausreichende Hydratation (oral oder i.v., wenn verfügbar) um die Gefahren einer Dehydratation und Hypernatriämie vorzubeugen, sowie auf eine beschleunigte Diurese von Ethylenglycol und, wenn notwendig, auf die Entfernung von toxischen Metaboliten mittels Hämodialyse. Die klinische Beobachtung des Patienten erfordert

regelmäßige Bestimmungen der Plasmakonzentrationen des Ethylenglycols, der Blutgase, des Blut-pH, der Elektrolyte, des Serum-Kreatinins, eine Urinanalyse sowie die Überprüfung der Gegenwart von Oxalatkristallen im Urin.

Es wird empfohlen die Lebertransaminasen und das Blutbild vor und einen Monat nach der Behandlung zu bestimmen. Bei vorbestehender Leberinsuffizienz ist eine engmaschige Überwachung der Transaminasen erforderlich.

FOMEPIZOLE SERB 5 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusion sollte nicht unverdünnt verabreicht werden. Die verdünnte Lösung sollte nicht als Bolus-Injektion gegeben werden.

Dieses Arzneimittel enthält 55 mg (2,4 mmol) Natrium pro Ampulle, entsprechend 2,8 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Es wird empfohlen, FOMEPIZOLE SERB für Patienten, die sich einer kontrollierten Natriumdiät unterziehen, in einer Glucoselösung zu verdünnen (siehe Abschnitt 6.6).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kombination mit Ethanol:

Die gleichzeitige Anwendung von Alkohol und Fomepizol verringert die Eliminationsrate beider Substanzen. Obwohl die klinische Wirksamkeit von Fomepizol nicht beeinträchtigt zu sein scheint, wird aus Sicherheitsgründen die gleichzeitige Anwendung von Fomepizol und Alkohol nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Daten über die Anwendung von Fomepizol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Fomepizol darf während der Schwangerschaft nur wenn unbedingt erforderlich eingesetzt werden.

Stillzeit

Es gibt keine Informationen darüber, ob Fomepizol in die Muttermilch übergeht. Für die Dauer der Behandlung mit FOMEPIZOLE SERB wird angeraten, das Stillen zu unterbrechen.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

In diesem Zusammenhang ist vor allem das Risiko des Auftretens von Benommenheit oder Schwindel im Verlauf der Behandlung zu berücksichtigen.

Während der ersten Tage nach dem Absetzen der Behandlung sollten die Patienten keine Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Eosinophilie, Anämie
Psychiatrische Erkrankungen		Angst, Unruhezustände
Erkrankungen des Nervensystems	Benommenheit, Kopfschmerzen	Vertigo, Konvulsion, Nystagmus, Sprachstörungen
Augenerkrankungen		Sehstörungen
Herzkrankungen		Bradykardie, Tachykardie
Gefäßerkrankungen		Anstieg des Blutdrucks
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Dyspepsie, Schluckauf
Leber- und Gallenerkrankungen		Anstieg der Transaminasen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Juckreiz, Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Erhöhte Kreatininphosphokinase-Werte
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Schmerzen an der Injektionsstelle, Entzündung an der Injektionsstelle

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei gesunden Freiwilligen wurden nach Gabe einer Dosis zwischen 50 und 100 mg/kg Benommenheit, Trunkenheit, Nausea, Vertigo, Kopfschmerzen, Nystagmus und Sprachstörungen beobachtet.

Da Fomepizolhemisulfat dialysierbar ist, sollte bei starker Überdosierung eine Hämodialyse in Erwägung gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidote, ATC Code: V03AB34

Fomepizol ist ein kompetitiver Hemmstoff der Alkohol-Dehydrogenase (ADH). ADH katalysiert den ersten Schritt des Abbaus von Ethylenglycol in der Leber. Die Therapie mit Fomepizol verhindert die Bildung von toxischen Metaboliten des Ethylenglycol und führt zu einer Verlängerung dessen Plasmahalbwertszeit. Ethylenglycol wird somit in unveränderter Form renal ausgeschieden, wodurch eine Polyurie osmotisch induziert wird. Die spontane Plasmahalbwertszeit von Ethylenglycol von 4 Stunden wird durch die Wirkung von Fomepizol auf 10 bis 16 Stunden verlängert.

Die Wirksamkeit von Fomepizol zur Behandlung einer Ethylenglycol-Intoxikation wurde anhand von Initialdosen von 20 bzw. 50 mg/kg bei Hunden und Affen gezeigt.

Bei gesunden Freiwilligen wurde die pharmakologische Wirkung von Fomepizol indirekt durch den Nachweis einer metabolischen Interaktion mit dem ebenfalls durch ADH metabolisierten Ethanol erbracht. Orale oder intravenöse Dosen zwischen 7 und 20 mg/kg/Tag Fomepizol gelten als wirksam.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das Verteilungsvolumen von Fomepizol beträgt etwa 0.7 l/kg.

Für Dosen zwischen 7 und 20 mg/kg ist die Eliminationskinetik nicht linear und zeigt Sättigungscharakter. Die wiederholte Gabe von Fomepizol induziert einen eigenständigen Metabolismus.

Fomepizol wird im Organismus fast vollständig metabolisiert. Das wichtigste Abbauprodukt ist 4-Carboxypyrazol. Es hat *in vitro* keinen hemmenden Einfluss auf die Aktivität der menschlichen ADH.

Die für den Abbau von Fomepizol verantwortlichen Enzyme sind nicht bekannt. In präklinischen Studien zeigte Fomepizol sowohl inhibitorische als auch induzierende Eigenschaften auf die Aktivität von CYP450 Isoenzymen. Vergleichbare Studien in Menschen wurden nicht durchgeführt, somit kann keine Aussage über die Beeinflussung der Pharmakokinetik anderer Arzneimittel, die ebenfalls durch CYP450 vermittelt wird, getroffen werden.

Fomepizol und seine Abbauprodukte werden hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Nur 2 bis 3 % der verabreichten Menge Fomepizol wird in unveränderter Form mit dem Urin ausgeschieden.

Fomepizol ist dialysierbar. Der Extraktionskoeffizient liegt bei 0,75, und die Ausscheidung pro Stunde beträgt zwischen 0,41 und 1,15 mg/kg/h.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität bei Tieren fanden sich keine Hinweise auf eine spezielle Toxizität.

Fomepizolhemisulfat zeigte keinerlei Anzeichen von mutagenen oder klastogenen Veränderungen.

Das karzinogene Potential und die Reproduktionstoxizität von Fomepizol wurden bisher nicht untersucht.

Im Hinblick auf die Reproduktionstoxikologie wurden keine konventionellen Studien durchgeführt. Aus der Literatur ist jedoch bekannt, dass Fomepizol nach einer intraperitonealen Dosis (mg/kg/Tag) bei Mäusen am 11. Trächtigkeitstag, die etwa dem 6,5-Fachen der Initialdosis entsprach, embryotoxische (erhöhte fötale Resorption) und teratogene (erhöhte Anzahl an Missbildungen der vordern Gliedmaßen) Effekte ausgelöst hat.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstige Bestandteile

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach dem Verdünnen (siehe Abschnitt 6.4.): 24 Stunden

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

Nach dem Verdünnen der Lösung (siehe Abschnitt 6.6) wurde die chemische und physikalische Stabilität der zubereiteten Lösung bei 25 °C für 24 Stunden nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die zubereitete Lösung unverzüglich verwendet werden. Wird die zubereitete Lösung nicht unverzüglich verwendet, liegen die Lagerungsdauer und die Lagerungsbedingungen vor der Anwendung der Lösung in der Verantwortung des Anwenders. Die zubereitete Lösung sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 bis 8 °C gelagert werden, es sei denn, die Lösung wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen zubereitet.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 5 Ampullen (farbloses Glas, Typ I) zu 20 ml

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur klare und farblose Lösungen ohne sichtbare Partikel dürfen verwendet werden.

Nur für den Einmalgebrauch bestimmt. Unbenutzte Lösungen sind zu verwerfen.

FOMEPIZOLE SERB 5 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der Anwendung verdünnt werden. Die Zubereitung der Infusionslösung muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Das Konzentrat sollte mit 0,9 % Kochsalzlösung oder 5 % Glucose-Lösung zur intravenösen Anwendung verdünnt werden.

Patienten mit normaler Nierenfunktion:

Jede Einzeldosis wird mit 100 bis 250 ml der oben angeführten Lösungen verdünnt und über einen Zeitraum von 30 bis 45 Minuten infundiert, wie im Abschnitt 4.2 beschrieben.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Für die Verwendung von Fomepizol in einer Dauerinfusion für Hämodialyse-Patienten sollte das Konzentrat mit einem geringeren Volumen der oben genannten Lösungen verdünnt werden, um eine Volumenüberlastung zu verhindern.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SERB S.A.

Avenue Louise 480
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER

52450.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. Februar 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. September 2010

10. STAND DER INFORMATION

05.2019