

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FOMEPIZOLE AP-HP 5 mg/mL, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fomépipzole..... 5 mg
sous forme de sulfate de fomépizole

Pour 1 mL

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Le sulfate de fomépizole est un antidote utilisé dans le traitement des intoxications aiguës par l'éthylène glycol et des intoxications aiguës par le méthanol.

L'intoxication par l'éthylène glycol se traduit, dans ses formes sévères, par une acidose métabolique (trou anionique > 16 mmol/l), un coma convulsif et une insuffisance rénale.

L'intoxication par le méthanol se traduit, dans ses formes sévères, par une acidose métabolique (trou anionique >16 mmol/l), une mydriase, des troubles visuels puis un coma.

L'existence d'un trou osmolaire augmenté, non expliqué par la présence d'éthanol, permet d'estimer la concentration plasmatique d'éthylène glycol ou de méthanol en attente d'un dosage spécifique.

4.2. Posologie et mode d'administration

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.

Un dosage sanguin d'éthylène glycol ou de méthanol doit être effectué lors de l'admission ; l'attente du résultat ne doit pas pour autant retarder la mise en route du traitement.

Lorsque les dosages d'éthylène glycol ou de méthanol sont disponibles, il convient de les réaliser toutes les 12 à 24 heures.

Le sulfate de fomépizole est dilué dans 250 mL d'une solution de chlorure de sodium isotonique à 0,9 % ou d'une solution de glucose à 5 %.

L'administration est réalisée par voie intraveineuse lente en 45 minutes, selon le schéma posologique suivant.

Intoxication aiguë par l'éthylène glycol :

- Patient intoxiqué par l'éthylène glycol ayant une fonction rénale normale : injection d'une dose de charge de 15 mg/kg, puis dose(s) d'entretien toutes les 12 heures en fonction des résultats des dosages d'éthylène glycol plasmatique, selon le schéma suivant :

Ethylène glycol plasmatique g/l	Ethylène glycol plasmatique mmol/l	Fomépipizole dose de charge mg/kg	Fomépipizole 2ème dose mg/kg	Fomépipizole 3ème dose mg/kg	Fomépipizole 4ème dose mg/kg	Fomépipizole 5ème dose mg/kg	Fomépipizole 6ème dose mg/kg
6	96	15	10	10	10	7,5	5
3	48	15	10	10	10	7,5	
1,5	24	15	10	10	7,5		
0,75	12	15	10	7,5			
0,35	5,6	15	7,5				
0,1 à 0,3	1,6 à 5,5	15					

Lorsque le sulfate de fomépizole est employé, l'éthylène glycol est éliminé uniquement par voie urinaire et induit une polyurie osmotique. Une hydratation suffisante (orale, accessoirement veineuse) est nécessaire pour prévenir le risque de déshydratation et d'hypernatrémie et favoriser une clairance urinaire élevée de l'éthylène glycol (30 à 35 mL/min).

- Patient intoxiqué par l'éthylène glycol ayant une insuffisance rénale oligo-anurique : la poursuite du traitement est à réaliser dans un centre spécialisé. L'hémodialyse est nécessaire s'il existe une acidose et une insuffisance rénale aiguë. Le sulfate de fomépizole est alors administré sous forme d'une dose de charge de 15mg/kg, puis d'une perfusion continue de 1 mg/kg/heure pendant toute la durée de l'hémodialyse.

L'hémodialyse et l'administration du sulfate de fomépizole sont interrompues lorsqu'il n'existe plus d'acidose métabolique et que la concentration plasmatique d'éthylène glycol est inférieure à 0,1 g/l (1,6 mmol/l).

Un bilan biologique doit être réalisé en début de traitement : ionogramme veineux pour calculer le trou anionique, créatininémie et gaz du sang (acidose). Ce bilan doit être renouvelé au cours du traitement, toutes les 8 à 12 heures, afin de suivre l'évolution du trou anionique et de la créatininémie. L'efficacité du traitement est jugée sur la normalisation de ces paramètres, ainsi que sur l'amélioration des symptômes cliniques (absence d'aggravation neurologique et maintien de la diurèse).

Intoxication aiguë par le méthanol :

Injection d'une dose de charge de 15 mg/kg, puis dose(s) d'entretien de 10 mg/kg toutes les 12 heures jusqu'à ce que la concentration plasmatique de méthanol devienne indétectable.

Une hémodialyse en association avec le fomépizole sera indiquée devant l'un des critères suivants :

- présence de troubles visuels,
- présence d'un coma pouvant être attribué au méthanol,
- un pH artériel à l'admission inférieur à 7,10,
- une diminution du pH artériel de plus de 0,05 unité ou une baisse des bicarbonates sériques de plus de 5 mmol/l malgré un apport de bicarbonates,
- un pH artériel qui ne peut pas être maintenu supérieur ou égal à 7,30,
- une méthanolémie supérieure à 0,5 g/l,
- une diminution de la méthanolémie à une vitesse inférieure à 0,1 g/l par 24 heures.

Le sulfate de fomépizole est alors administré sous forme d'une dose de charge de 15 mg/kg, puis d'une perfusion continue de 1 mg/kg/heure pendant toute la durée de l'hémodialyse.

Un bilan biologique doit être réalisé en début de traitement : ionogramme veineux pour calculer le trou anionique et gaz du sang (acidose). Ce bilan doit être renouvelé au cours du traitement, toutes les 8 à 12 heures, afin de suivre l'évolution du trou anionique et de l'équilibre acido-basique. L'efficacité du traitement est jugée sur la normalisation de ces paramètres, ainsi que sur l'amélioration des symptômes cliniques (absence d'aggravation neurologique et des troubles visuels).

4.3. Contre-indications

Le sulfate de fomépizole ne doit pas être administré en cas d'allergie connue aux pyrazolés.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Ce médicament n'est pas indiqué dans le traitement des intoxications par le méthanol liées à l'ingestion d'alcool à brûler fabriqué en France en raison de la faible concentration de méthanol dans ce produit (< 10 %).

Des réactions allergiques mineures ont été rapportées chez quelques patients (éruption cutanée, éosinophilie). Il convient de surveiller l'apparition de ces symptômes.

La prise en charge du patient doit être modifiée en cas de manifestation allergique majeure (angioœdème, bronchospasme, choc anaphylactique...). Il convient alors d'arrêter immédiatement la perfusion de sulfate de fomépizole en l'absence d'une autre cause établie, d'instaurer un traitement symptomatique et de ne pas réadministrer le produit au patient. Un traitement par l'éthanol sera débuté et l'hémodialyse sera discutée.

La surveillance biologique du traitement repose sur le dosage des transaminases hépatiques et de la numération formule sanguine pour la recherche d'une éventuelle hyperéosinophilie pendant le mois suivant le traitement.

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

Le sulfate de fomépizole ne doit pas être administré non dilué ou en bolus.

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

Association avec l'éthanol

La prise d'alcool ne modifie pas l'efficacité du traitement par le fomépizole au cours de l'intoxication par l'éthylène glycol ou le méthanol.

4.6. Grossesse et allaitement

L'utilisation du fomépizole pendant la grossesse ne doit être envisagée que si nécessaire.

En l'absence de données de passage dans le lait maternel, il est conseillé d'interrompre l'allaitement durant le traitement par le fomépizole.

4.7. Effets 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 suivant l'arrêt du traitement.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables observés ont été les suivants :

- étourdissements, vertiges, sensation d'ébriété, céphalées,
- nausées, vomissements,
- douleur au point d'injection, veinite,
- prurit, éruption cutanée,

- modifications des constantes biologiques : augmentation des transaminases, hyperéosinophilie.

4.9. Surdosage

Des troubles de la vision (nyctagmus) et du langage ont été observés pour des doses de 50 à 100 mg/kg chez le volontaire sain.

En cas de surdosage, une surveillance de la fonction hépatique, notamment des ALAT et des ASAT, devra être mise en place.

En cas de surdosage important, le sulfate de fomépizole étant dialysable, il conviendra de discuter l'intérêt de la mise en place de l'hémodialyse en fonction des effets observés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

ANTIDOTE

Code ATC : V03AB

Propriétés pharmacodynamiques liées à l'indication

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 fomépizole bloque la formation des métabolites toxiques de l'éthylène glycol et du méthanol et induit un allongement de leur demi-vie plasmatique. L'éthylène glycol est alors éliminé sous forme inchangée par voie urinaire et le méthanol sous forme inchangée par voies pulmonaire et urinaire.

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

La demi-vie plasmatique du méthanol de 14 à 20 heures dans les intoxications modérées et de 24 à 30 heures dans les intoxications sévères est prolongée à 54-70 heures sous l'effet du fomépizole.

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

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

Chez des volontaires sains, l'effet pharmacologique du fomépizole a été montré 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 par voie orale ou intraveineuse sont efficaces.

Propriétés pharmacodynamiques générales

Des études chez les rongeurs suggèrent des effets déprimeurs modérés du sulfate de fomépizole sur le système nerveux central.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le sulfate de fomépizole diffuse rapidement dans l'organisme. Le volume de distribution est d'environ 0,7 l/kg.

La cinétique d'élimination du fomépizole apparaît non linéaire et saturable pour des doses de 7 à 20 mg/kg. La cinétique d'élimination serait linéaire pour des doses plus faibles.

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.

Le métabolisme du fomépizole pourrait impliquer un (ou des) isoenzymes(s) du cytochrome P450. Un second système enzymatique pourrait être mis en jeu pour des concentrations élevées.

L'excrétion du fomépizole et de ses métabolites est principalement urinaire. Seulement 2 à 3 % de la quantité de fomépizole administrée sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée.

Le fomépizole est dialysable. Le coefficient d'extraction, déterminé chez des patients intoxiqués hémodialysés, est compris entre 0,70 et 0,78 et l'extraction horaire se situe entre 0,41 et 1,15 mg/kg/h.

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, ni de clastogénicité.

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

Néanmoins, dans la littérature, des effets embryotoxiques (augmentation du taux de résorption des fœtus) et tératogènes (augmentation du nombre de malformations des membres antérieurs) ont été observés chez la souris après administration d'une dose intra-péritonéale de 100 mg/kg au 11^{ème} jour de gestation.

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 en 6.6.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après dilution, la stabilité physico-chimique de la solution a été démontrée pendant 24 heures sans précaution particulière de conservation. Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit devra être utilisé immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 mL en ampoule (verre type I) ; boîte de 5.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le sulfate de fomépizole est dilué dans 250 mL d'une solution de chlorure de sodium isotonique à 0,9 % ou d'une solution de glucose à 5 %.

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

ASSISTANCE PUBLIQUE-HOPITAUX DE PARIS

3, avenue Victoria
75100 PARIS RP

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

34 009 562 023 31

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

Date de première autorisation : 06/05/1999

Date de renouvellement de l'autorisation : 31/01/2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/01/2012

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R. 5121-96 du Code de la Santé Publique.