

Avis de la commission
3 novembre 1999

FOMEPIZOLE AP-HP 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
20 ml en ampoule (verre) - boîte de 5

PHARMACIE CENTRALE DES HÔPITAUX

fomépizole

Liste I
Réserve hospitalière

Date de l'AMM : 6 mai 1999

Caractéristiques de la demande : inscription collectivités

I - CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT SELON LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE A PARTIR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Principe actif :

fomépizole.

Originalité :

Le sulfate de fomépizole est utilisé depuis de nombreuses années dans le cadre de l'intoxication par l'éthylène glycol, sous le statut de préparation hospitalière de la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de l'AP-HP. La spécialité FOMEPIZOLE AP-HP fabriquée et distribuée par le même établissement, est le premier antidote à avoir obtenu l'indication.

Propriétés pharmacodynamiques :

-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 au niveau hépatique. Le traitement par fomépizole bloque la formation des métabolites toxiques de l'éthylène glycol et induit un allongement de sa demi-vie plasmatique. L'éthylène glycol est alors éliminé sous forme inchangée par voie urinaire.

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

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

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.

Pharmacocinétique :

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.

L'excrétion du fomépizole et de ses métabolites est principalement urinaire. Seulement 2 à 3 % de la quantité de fomépizole administrée est excrétée 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.

Indications thérapeutiques :

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

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

Posologie :

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

Un dosage sanguin d'éthylène glycol 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 sont disponibles, il convient de les réaliser toutes les 12 à 24 heures.

Le sulfate de fomépizole est dilué dans 250 ml de chlorure de sodium isotonique 0,9% ou dans du soluté glucosé 5 %.

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

- patient intoxiqué ayant une fonction rénale normale : injection d'une dose de charge de 15 mg/kg suivie éventuellement toutes les 12 heures de doses d'entretien adaptées en fonction des résultats des dosages d'éthylène glycol plasmatique et selon le schéma suivant :

éthylène glycol plasmatique g/l	éthylène glycol plasmatique mmol/l	fomépipzole dose de charge mg/kg	fomépipzole 2ème dose	fomépipzole 3ème dose	fomépipzole 4ème dose	fomépipzole 5ème dose	fomépipzole 6ème dose
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 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 15 mg/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 interrompus 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).

II - MÉDICAMENTS COMPARABLES SELON LA COMMISSION

Classement dans la classification ATC

V	:	divers
03	:	tous autres médicaments
A	:	tous autres médicaments
B	:	antidotes

Classement dans la nomenclature ACP

V	:	divers
C7	:	intoxications
P1	:	antidotes

Médicaments à même visée thérapeutique / Médicaments de comparaison de la classe pharmaco-thérapeutique de référence dans le cadre des classements effectués ci-dessus.

FOMEPIZOLE AP-HP est le premier antidote de l'intoxication aiguë par l'éthylène glycol.

III - CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Analyse des essais cliniques sur le médicament et données comparatives

Le dossier clinique ne comporte aucune étude versus placebo ou versus l'éthanol.

L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance du FOMEPIZOLE AP-HP reposent sur :
-des travaux publiés dans la littérature rapportant des observations cliniques, incluant des données analytiques et des études sur volontaires sains ;
-une étude rétrospective réalisée sur 26 cas d'intoxications par l'éthylène glycol, entre 1981 et 1995 ;

les critères d'efficacité retenus regroupent des critères cliniques (absence d'aggravation des signes neurologiques, maintien de la diurèse) et des critères biologiques (normalisation du trou anionique, négativation du taux sanguin d'éthylène glycol).

L'analyse des cas d'intoxications par l'éthylène glycol, démontre l'efficacité du FOMEPIZOLE AP-HP, jugée sur ces critères cliniques et biologiques.

La tolérance du produit a été étudiée sur des volontaires sains et des patients intoxiqués. Dans cette courte série, aucun effet indésirable sévère n'a été observé.

Service médical rendu

L'intoxication aiguë par l'éthylène glycol est une intoxication peu fréquente (environ une centaine de cas par an en France), le plus souvent accidentelle, et grave, pouvant entraîner le décès ou laisser des séquelles neurologiques et rénales.

FOMEPIZOLE AP-HP a fait la preuve de son efficacité et de sa bonne tolérance. Il s'agit d'un traitement curatif.

La seule alternative au traitement par le fomépizole réside dans la perfusion IV continue d'éthanol, et la seule préparation commerciale d'éthanol disponible, CURETHYL, ne possède pas cette indication.

FOMEPIZOLE AP-HP représente un apport thérapeutique important dans le traitement antidotique de l'intoxication par l'éthylène glycol.

Le service médical rendu est important.

Amélioration du service médical rendu

La Commission considère que la spécialité FOMEPIZOLE AP-HP représente une amélioration du service médical rendu majeur (niveau I).

Stratégie thérapeutique recommandée

Le traitement de l'intoxication à l'éthylène glycol doit être mis en oeuvre le plus précocement possible.

Il associe réhydratation, correction de l'acidose, antidote (FOMEPIZOLE AP-HP ou, en cas d'allergie aux pyrazolés, l'éthanol) et hémodialyse devant une insuffisance rénale aiguë.

L'administration du FOMEPIZOLE AP-HP devient inutile lorsque le dosage plasmatique d'éthylène glycol indique une concentration inférieure à 0,1g/l et s'il n'existe plus d'acidose.

Le nombre de cas d'intoxications en France est de l'ordre d'une centaine par an.

Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics dans toutes les indications thérapeutiques et les posologies de l'AMM.