# PrFomepizole for Injection

1.5 g/1.5 mL (1 g/mL)

**THERAPEUTIC CLASSIFICATION**

Synthetic Alcohol Dehydrogenase Inhibitor

**ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY**

**Mechanism of Action:**

Fomepizole for Injection is a competitive inhibitor of alcohol dehydrogenase (ADH). Alcohol dehydrogenase catalyzes the oxidation of ethanol to acetaldehyde. Alcohol dehydrogenase also catalyzes the initial steps in the metabolism of ethylene glycol and methanol to their toxic metabolites.

Ethylene glycol, the main component of most antifreezes and coolants, is metabolized to glycoaldehyde, which undergoes subsequent sequential oxidations to yield glycolate, glyoxylate, and oxalate. Glycolate and oxalate are the metabolic by-products primarily responsible for the metabolic acidosis and renal damage seen in ethylene glycol toxicosis which presents with the following morbidities: nausea/vomiting, seizures, cardiac arrhythmias, stupor, coma, calcium oxaluria, acute tubular necrosis and death, depending on the amount of ethylene glycol ingested and the time elapsed since ingestion. The lethal dose of ethylene glycol in humans is approximately 1.4 mL/kg.

Methanol, the main component of windshield washer fluid, is slowly metabolized via alcohol dehydrogenase to formaldehyde with subsequent oxidation via formaldehyde dehydrogenase to yield formic acid. Formic acid is primarily responsible for the metabolic acidosis and visual disturbances (e.g., decreased visual acuity and potential blindness) associated with methanol poisoning. A lethal dose of methanol in humans is approximately 1-2 mL/kg.

Fomepizole has been shown *in vitro* and *in vivo* to block alcohol dehydrogenase enzyme activity in dog, monkey, and human liver. The relative affinity of fomepizole for human ADH is 80,000 times greater than that of methanol and ethylene glycol, and 8,000 times greater than that of ethanol (3, 18, 30). The concentration of fomepizole at which alcohol dehydrogenase is inhibited by 50% in vitro is approximately 0.1 mcmol/L. The plasma concentrations achieved in humans with the proposed dosage regimen are well above this, with peak concentrations of fomepizole between 100-300 mcmol/L (8.2-24.6 mg/L). These levels are achieved with oral or IV fomepizole doses of 10-20 mg/kg. Fomepizole is most effective when given in close proximity to the ethylene glycol or methanol ingestion before significant target organ damage occurs.

**Pharmacokinetics:**

The plasma half-life of fomepizole varies with dose, even in patients with normal renal function, and has not been calculated.

Distribution

After intravenous infusion, fomepizole rapidly distributes to total body water. The volume of distribution is between 0.6 L/kg and 1.02 L/kg.

Metabolism

In healthy volunteers, only 1-3.5% of the administered dose of fomepizole (7-20 mg/kg oral and IV) was excreted unchanged in the urine, indicating that metabolism is the major route of elimination. In humans, the primary metabolite of fomepizole is 4-carboxypyrazole (approximately 80-85% of administered dose), which is excreted in the urine. Other metabolites of fomepizole observed in the urine are 4-hydroxymethylpyrazole and the N-glucuronide conjugates of 4-carboxypyrazole and 4-hydroxymethylpyrazole.

Excretion

After a single dose, the elimination of fomepizole is best characterized by Michaelis-Menten kinetics with saturable elimination occurring at plasma concentrations of 100-300 mcmol/L, (8.2- 24.6 mg/L). With multiple doses, fomepizole rapidly induces its own metabolism via the cytochrome P450 mixed-function oxidase system, which produces a significant increase in the elimination rate after about 30-40 hours. After enzyme induction, elimination follows first-order kinetics.

Special Populations

No special pharmacokinetic studies have been performed with respect to pediatric, geriatric, hepatically-impaired, or renally-impaired patients.

Gender: Possible gender differences were not investigated therefore dose adjustments for patient subgroups cannot be recommended.

**INDICATIONS AND CLINICAL USE**

Fomepizole for Injection is indicated as an antidote for ethylene glycol (such as antifreeze) or methanol (such as windshield washer fluid) poisoning, or for use in suspected ethylene glycol or methanol ingestion, either alone or in combination with hemodialysis (see **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

**CONTRAINDICATIONS**

Fomepizole for Injection should not be administered to patients with a documented serious hypersensitivity reaction to fomepizole or other pyrazoles.

**PRECAUTIONS**

**General:**

**Fomepizole for Injection should not be given undiluted or by bolus injection.** Venous irritation and phlebosclerosis were noted in two of six normal volunteers given bolus injections of fomepizole (over 5 minutes) at a concentration of 25 mg/mL.

Patients should be closely monitored for anaphylaxis symptoms (such as dyspnea, wheezing, flushing, etc.) as serious, life-threatening hypersensitivity reaction (anaphylaxis) has been reported following fomepizole administration. If such a reaction occurs, fomepizole therapy should be discontinued immediately and adequate medical treatment should be initiated (see **CONTRAINDICATIONS** and **ADVERSE REACTIONS**).

Minor allergic reactions (mild rash, eosinophilia) have also been reported in a few patients receiving Fomepizole for Injection (see **ADVERSE REACTIONS**). Therefore, patients should be monitored for signs of allergic reactions.

**Drug Interactions:**

Oral doses of fomepizole (10-20 mg/kg) significantly reduced the rate of elimination of ethanol (by approximately 40%), via alcohol dehydrogenase inhibition, when given to healthy volunteers in moderate doses. Similarly, ethanol decreased the rate of elimination of fomepizole (by approximately 50%) by the same mechanism.

Reciprocal interactions may occur with concomitant use of Fomepizole for Injection and drugs that increase or inhibit the cytochrome P450 system (e.g., phenytoin, carbamazepine, cimetidine, ketoconazole), though this has not been studied.

**Pregnancy:**

Animal reproduction studies have not been conducted with fomepizole. It is also not known whether Fomepizole for Injection can cause fetal harm when administered to pregnant women or can affect reproduction capacity. Fomepizole for Injection should be given to pregnant women only if clearly needed.

**Nursing Mothers:**

It is not known whether fomepizole is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, nursing should be discontinued when Fomepizole is administered to nursing women.

**Pediatric Use:**

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

**Geriatric Use:**

Fomepizole is metabolized by the liver and excreted by the kidneys. The functions of both organs are generally lower in elderly patients; therefore, care should be taken when selecting the dose of fomepizole for elderly patients.

**ADVERSE REACTIONS**

The most frequent adverse events reported as drug-related or unknown relationship to study drug in the 78 patients and 63 normal volunteers who received fomepizole were headache (14%), nausea (11%), and dizziness, increased drowsiness, and bad taste/metallic taste (6% each). All other adverse events in this population were reported in approximately 3% or fewer of those receiving fomepizole and were as follows :

*Body as a Whole*: Abdominal pain, fever, pain during fomepizole injection, inflammation at injection site, lumbalgia/backache, hangover.

*Cardiovascular*: Phlebosclerosis, phlebitis, hypotension.

*Gastrointestinal*: Vomiting, diarrhea, dyspepsia, heartburn, decreased appetite, transient increase in liver function tests.

*Hemic/Lymphatic*: Eosinophilia/hypereosinophilia, lymphangitis, anemia.

*Central Nervous System (CNS)*: Lightheadedness, agitation, feeling drunk, facial flush, vertigo, nystagmus, anxiety, “felt strange”, decreased environmental awareness.

*Respiratory*: Hiccups, pharyngitis.

*Skin/Appendages*: Application site reaction, rash.

*Special Senses*: Abnormal smell, speech/visual disturbances, transient blurred vision, roar in ear.

**Post-Market Adverse Reactions:**

Serious, life-threatening hypersensitivity reaction (anaphylaxis) has been reported following fomepizole administration (see **CONTRAINDICATIONS**).

**SYMPTOMS AND TREATMENT OF OVERDOSAGE**

Nausea, dizziness, and vertigo were noted in healthy volunteers receiving 50 and 100 mg/kg doses of fomepizole (at plasma concentrations of 290-520 mcmol/L, 23.8- 42.7 mg/L). These doses are 3-6 times the recommended dose. This dose-dependent CNS effect was short-lived in most subjects however in one subject it lasted up to 30 hours.

Fomepizole is dialyzable, and hemodialysis may be useful in treating cases of overdosage.

**DOSAGE AND ADMINISTRATION**

**Treatment Guidelines:**

Treatment of ethylene glycol and methanol poisonings consist of blocking the formation of toxic metabolites using inhibitors of alcohol dehydrogenase, such as fomepizole, and correction of metabolic abnormalities. In patients with high ethylene glycol (≥ 50 mg/dL or ≥ 8.1 mmol/L) or methanol concentrations (≥50 mg/dL or ≥ 15.6 mmol/L), significant metabolic acidosis, or renal failure, hemodialysis should be considered in addition to treatment with fomepizole to remove ethylene glycol or methanol and the respective toxic metabolites of these alcohols.

**Treatment with Fomepizole for Injection:**

Begin Fomepizole for Injection treatment immediately upon suspicion of ethylene glycol or methanol ingestion based on patient disclosure or history and/or anion gap metabolic acidosis, increased osmolar gap, visual disturbances, or oxalate crystals in the urine, **OR** a documented serum ethylene glycol greater than 3.2 mmol/L (20 mg/dL) or methanol concentration greater than 6.2 mmol/L (20 mg/dL).

In addition to specific antidote treatment with Fomepizole for Injection, patients intoxicated with ethylene glycol or methanol should be managed as appropriate for metabolic acidosis, acute renal failure (ethylene glycol), adult respiratory distress syndrome, visual disturbances (methanol) and hypocalcemia. At frequent intervals throughout the treatment, patients poisoned with ethylene glycol should be monitored for ethylene glycol concentrations in serum and urine, and the presence of urinary oxalate crystals. Similarly, serum methanol concentrations should be monitored in patients poisoned with methanol. Hepatic enzymes and white blood cell counts should be monitored during treatment, as transient increases in serum transaminase concentrations and eosinophilia have been noted with repeated fomepizole dosing.

**Dosing of Fomepizole for Injection:**

A loading dose of 15 mg/kg should be administered, followed by doses of 10 mg/kg every 12 hours for 4 doses, then 15 mg/kg every 12 hours thereafter until ethylene glycol or methanol concentrations are undetectable or have been reduced below 20 mg/dL (3.2 mmol/L for ethylene glycol and 6.2 mmol/L for methanol), and the patient is asymptomatic with normal pH. All doses should be administered as a slow intravenous infusion over 30 minutes (see **Preparation for Intravenous Administration**, below).

**Dosage with Hemodialysis:**

Hemodialysis should be considered in addition to Fomepizole for Injection in the case of renal failure, significant or worsening metabolic acidosis, or a measured ethylene glycol or methanol concentration of greater than or equal to 50 mg/dL (8.1 mmol/L for ethylene glycol and 15.6 mmol/L for methanol). Patients should be dialyzed to correct metabolic abnormalities and to lower the ethylene glycol concentrations below 50 mg/dL (8.1 mmol/L for ethylene glycol and 15.6 mmol/L for methanol).

The following guidelines for administering Fomepizole for Injection during hemodialysis should be used:

Before dialysis: Administer next scheduled dose if >6 hours since the last dose

During dialysis: Administer doses every 4 hours

Post-dialysis: If time since last dose is < 1 hour, then give the next scheduled dose 12 hours from the last dose administered, and then follow the normal dosing schedule (see **Dosing of Fomepizole for Injection**).

If time since last dose is ≥ 1 hour but < 3 hours, then immediately administer 50% of the next scheduled dose, and then follow the normal dosing schedule.

If time since last dose is ≥ 3 hours, then immediately administer 100% of the next scheduled dose, and then follow the normal dosing schedule.

**Discontinuation of Fomepizole for Injection Treatment:**

Treatment with Fomepizole for Injection may be discontinued when ethylene glycol or methanol concentrations are undetectable or have been reduced below 20 mg/dL (3.2 mmol/L for ethylene glycol and 6.2 mmol/L for methanol), and the patient is asymptomatic with normal pH.

**Preparation for Intravenous Administration:**

When preparing Fomepizole for Injection solution avoid ocular, dermal, or inhalation exposures. In case of eye or skin exposure, flush immediately with copious amounts of water. Seek medical attention if irritation persists. Prepare solution in well-ventilated area. If accidental inhalation occurs, move to fresh air.

Fomepizole for Injection solidifies at temperatures less than 25°C (77°F). If the Fomepizole for Injection solution has become solid in the vial, the solution should be liquefied by placing the vial under warm running water or by holding in the hand. Solidification does not affect the efficacy, safety, or stability of Fomepizole for Injection. Using sterile technique, the appropriate dose of Fomepizole for Injection should be drawn from the vial with a syringe and injected into **at least 100 mL of sterile 0.9% sodium chloride injection or dextrose 5% injection**. Mix well. The entire contents of the resulting solution should be infused over 30 minutes. Fomepizole for Injection, like all parenteral products, should be inspected visually for particulate matter prior to administration.

**PHARMACEUTICAL INFORMATION**

Drug Substance:

*Common name*: fomepizole

*Chemical name*: 4-methylpyrazole

*Molecular Formula*: $C_4H_6N_2$

*Molecular weight*: 82.11 g/mol

Structural formula:

*Description*: Fomepizole is a colourless to yellow semi-solid to liquid. It may be present in a solid form at room temperature. Solidification does not affect the efficacy, safety or stability of fomepizole.

**Composition:**

The drug product is 100% bulk fomepizole (1 g/mL) (wt/vol) with no excipients or preservatives.

**Stability and Storage Recommendations:**

Store at controlled room temperature (20°C to 25°C).

Fomepizole for Injection vials are for single use only. Any unused portion should be discarded.

For stability information, please refer to **Parenteral Products**, *Stability*, below.

**Parenteral Products:**

*Stability:* Fomepizole for Injection diluted in 0.9% sodium chloride injection or dextrose 5% injection remains stable and sterile for at least 24 hours when stored refrigerated or at room temperature. Fomepizole for Injection does not contain preservatives. Therefore, maintain sterile conditions, and after dilution do not use beyond 24 hours. Solutions showing haziness, particulate matter, precipitate, discolouration or leakage should not be used.

**AVAILABILITY OF DOSAGE FORMS**

Fomepizole for Injection is a sterile, preservative-free solution for intravenous use. Fomepizole for Injection is supplied in a dual pack carton containing two 1.5 mL (1 g/mL) vials of Fomepizole for Injection and in a single pack carton containing one 1.5 mL (1 g/mL) vial of Fomepizole for Injection.

Date of revision: April 24, 2023

Questions or concerns: 1-800-881-3550

**Steri*Max* Inc.**, Oakville, ON L6H 6R4

www.sterimaxinc.com

IIBT000.04

# PrFomépizole pour injection

1,5 g/1,5 mL (1 g/mL)

**CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Inhibiteur synthétique de l'alcool déshydrogénase

**ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

**Mécanisme d'action**

FOMÉPIZOLE POUR INJECTION est un inhibiteur compétitif de l'alcool déshydrogénase (ADH). L'alcool déshydrogénase catalyse l'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde. L'alcool déshydrogénase catalyse aussi les étapes initiales dans le métabolisme de l'éthylène glycol et du méthanol à leurs métabolites toxiques.

L'éthylène glycol (composant principal de l'antigel et des liquides réfrigérants) se métabolise en glyco-aldéhyde, lequel subit des oxydations successives pour donner du glycolate, du glyoxylate et de l'oxalate. Le glycolate et l'oxalate sont les sous-produits métaboliques principaux responsables de l'acidose métabolique et des lésions rénales observées dans la toxicose par l'éthylène glycol, qui se manifeste par les pathologies suivantes : nausées/vomissements, crises épileptiques, arythmies cardiaques, stupeur, coma, oxalurie calcique, néphrite tubulaire aiguë et décès, selon la quantité d'éthylène glycol ingérée et le temps écoulé depuis l'ingestion. La dose létale de l'éthylène glycol chez l'homme est voisine de 1,4 mL/kg.

Le méthanol (principal composant du liquide lave-glace) subit une métabolisation lente catalysée par l'alcool déshydrogénase pour donner le formaldéhyde, lequel subit une oxydation catalysée par le formaldéhyde déshydrogénase, donnant l'acide formique. L'acide formique est le principal responsable de l'acidose métabolique et des troubles de la vision (p. ex. : diminution de l'acuité visuelle et risque de cécité) observés en cas d'intoxication au méthanol. La dose létale de méthanol chez l'homme est voisine de 1 à 2 mL/kg.

Des essais réalisés *in vitro* et *in vivo* ont montré que le fomépizole bloque l'activité enzymatique de l'alcool déshydrogénase dans le foie du chien, du singe et des humains. L'affinité relative du fomépizole pour l'ADH humain est 80 000 fois plus élevée que celle du méthanol et de l'éthylène glycol, et 8 000 fois plus élevée que celle de l'éthanol (3, 18, 30). La concentration du fomépizole nécessaire à l'inhibition à 50 % de l'alcool déshydrogénase in vitro est d'environ 0,1 mcmol/L. Les concentrations plasmatiques atteintes chez l'homme avec la posologie proposée sont bien supérieures à cette valeur, et les concentrations maximales sont comprises entre 100 et 300 mcmol/L (8,2 à 24,6 mg/L) et sont obtenues avec des doses de fomépizole de 10 à 20 mg/kg par voies orale ou intraveineuse. Pour un résultat optimal, le fomépizole devrait être administré peu après une intoxication à l'éthylène glycol ou au méthanol, avant qu'un réel dommage puisse se produire sur l'organe cible.

**Pharmacocinétique**

La demi-vie plasmatique du fomépizole varie selon la dose, même chez les patients ayant des fonctions rénales normales, et n'a pas été calculée.

Distribution : Le fomépizole se distribue rapidement dans l'ensemble de l'eau du corps après l'administration intraveineuse. Le volume de distribution se situe entre 0,6 L/kg et 1,02 L/kg.

Métabolisme : Chez des volontaires en bonne santé, seulement 1 à 3,5 % de la dose administrée de fomépizole (7 à 20 mg/kg orale et i.v.) fut excrétée inchangée dans l'urine, ce qui montre que le métabolisme demeure la voie d'élimination principale. Chez les humains, le premier métabolite du fomépizole est le 4-carboxypyrazole (environ 80 à 85 % de la dose administrée), qui est excrété dans l'urine. Les autres métabolites du fomépizole observés dans l'urine sont le 4-hydroxyméthylpyrazole et les n-glucosides conjugués du 4-carboxypyrazole et du 4-hydroxyméthylpyrazole.

Excrétion : Après une seule dose, l'élimination du fomépizole est caractérisée par la cinétique de Michaelis-Menten, avec une élimination saturable apparaissant à des concentrations plasmatiques de 100 à 300 mcmol/L (8,2 à 24,6 mg/L). Dans le cas de doses multiples, le fomépizole provoque son propre métabolisme par le système d'oxydase à fonction combinée du cytochrome P450, ce qui amène une augmentation importante du taux d'élimination après 30 à 40 heures. L'élimination se fait selon une cinétique de premier ordre, après l'induction enzymatique.

Populations particulières : Aucune étude spéciale de pharmacocinétique n'a été effectuée en ce qui concerne l'administration pédiatrique, gériatrique ou à des patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale. Sexe : l'existence éventuelle de différences entre les sexes n'a pas été étudiée, par conséquent, des ajustements de doses pour des sous-groupes de patients ne peuvent pas être recommandés.

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

FOMÉPIZOLE POUR INJECTION, administré seul ou accompagné d'une hémodialyse, est indiqué comme antidote à une intoxication à l'éthylène glycol (notamment l'antigel) ou au méthanol (notamment le liquide lave-glace), ou dans les cas où l'on soupçonne une ingestion d'éthylène glycol ou de méthanol (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

**CONTRE-INDICATIONS**

FOMÉPIZOLE POUR INJECTION ne devrait pas être administré aux patients qui ont une hypersensibilité sévère connue au fomépizole ou aux autres pyrazoles.

**PRÉCAUTIONS**

**Généralités**

**FOMÉPIZOLE POUR INJECTION ne devrait pas être administré avant d'être dilué ni être injecté en bolus**. Une irritation des veines et une phlébosclérose ont été observées chez 2 des 6 volontaires normaux chez qui on a injecté (sur une période de plus de 5 minutes) des bolus de fomépizole d'une concentration de 25 mg/mL.

Les patients doivent être surveillés de près pour détecter les symptômes d'anaphylaxie (tel que la dyspnée, la respiration sifflante, la bouffée vasomotrice, etc.), car une réaction d'hypersensibilité (l'anaphylaxie) grave et potentiellement mortelle a été signalée suite à l'administration de fomépizole. Si une telle réaction se produit, le traitement par fomepizole doit être interrompu immédiatement et un traitement médical adéquat doit être instauré (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS SECONDAIRES**).

Des réactions allergiques mineures (éruption cutanée légère, éosinophilie) ont également été observées chez quelques patients traités par FOMÉPIZOLE POUR INJECTION (voir **EFFETS SECONDAIRES**). On devrait donc surveiller l'apparition de signes de réactions allergiques.

**Interactions médicamenteuses**

Des doses orales de fomépizole (10 à 20 mg/kg) ont réduit considérablement le taux d'élimination de l'éthanol (d'environ 40 %), par l'inhibition de l'alcool déshydrogénase, lorsqu'administré à des patients sains en quantités modérées. De façon similaire, l'éthanol a réduit le taux d'élimination du fomépizole (d'environ 50 %) grâce au même mécanisme.

Des interactions réciproques peuvent survenir lors de l'utilisation concomitante de FOMÉPIZOLE POUR INJECTION et des médicaments qui augmentent ou qui inhibent le système du cytochrome P450 (p. ex. : phénytoïne, carbamazépine, cimétidine, kétoconazole); cependant, ceci n'a pas encore été étudié.

**Grossesse**

Le fomépizole n'a pas donné lieu à des études sur la reproduction des animaux. De plus, on ignore si FOMÉPIZOLE POUR INJECTION peut nuire au foetus lorsqu'il est administré aux femmes enceintes, ni s'il peut nuire à la capacité de reproduction. FOMÉPIZOLE POUR INJECTION ne devrait être administré aux femmes enceintes que dans la mesure où cela s'avère clairement nécessaire.

**Allaitement**

On ignore si le fomépizole est excrété dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, on devrait cesser l'allaitement avant de prendre le fomépizole.

**Utilisation pédiatrique**

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas encore été démontrées pour les patients pédiatriques.

**Utilisation gériatrique**

Le fomépizole est métabolisé par le foie et excrété par les reins. Les fonctions de ces deux organes sont généralement diminuées chez les personnes âgées; conséquemment, la dose de fomépizole doit être choisie avec précaution pour les personnes âgées.

**EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets secondaires observés le plus souvent en rapport avec le médicament ou ayant une relation inconnue avec le médicament à l'étude chez les 78 patients ainsi que chez les 63 volontaires normaux traités par le fomépizole étaient les suivants : céphalées (14 %), nausées (11 %) et étourdissements, somnolence accrue et mauvais goût ou goût métallique (6 % chacun). Dans ce même groupe, tous les autres effets secondaires observés chez 3 % ou moins des sujets qui ont reçu le fomépizol étaient les suivants:

*Corps entier :* douleurs abdominales, fièvre, douleur durant l'injection du fomépizole, inflammation au point d'injection, lombalgie ou douleurs lombaires, sensation de mal de tête causée par un abus d'alcool.

*Cardiovasculaire :* hypotension, phlébosclérose, phlébite.

*Appareil digestif :* vomissements, diarrhée, dyspepsie, brûlures d'estomac, perte d'appétit, augmentation passagère observée lors des épreuves fonctionnelles hépatiques.

*Hématique/lymphatique :* lymphangite, anémie, éosinophilie ou hyperéosinophilie.

*Système nerveux central (SNC ):* vertige, sensation de tête légère, nystagmus, agitation, sensation d'ivresse, rougeur du visage, anxiété, sensation d'étrangeté, diminution de la conscience de l'environnement.

*Respiratoire :* hoquet, pharyngite.

*Cutanée/appendices :* éruption cutanée, réaction au site de l'injection.

*Effets spécifiques aux sens :* odeur anormale, troubles de l'élocution ou de la vision, vue provisoirement brouillée, bourdonnement dans l'oreille.

**Effets indésirables identifiés après la mise en marché :**

Une réaction d'hypersensibilité grave et potentiellement mortelle (l'anaphylaxie) a été signalée suite à l'administration de fomépizole (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

**SYMPTÔMES ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSAGE**

On a observé des nausées, des étourdissements et des cas de vertige chez les volontaires en bonne santé recevant des doses de 50 et 100 mg/kg de fomépizole (à des taux plasmatiques de 290 à 520 mcmol/L, 23,8 à 42,7 mg/L). Ces doses représentent 3 à 6 fois la dose recommandée. Ces effets sur le SNC causés par les doses administrées étaient de courte durée chez la plupart des sujets, mais ils ont duré jusqu'à 30 heures chez l'un d'entre eux.

Le fomépizole est dialysable, et la dialyse pourrait être utile dans le traitement des cas de surdosage.

**POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

**Directives pour le traitement**

Le traitement de l'intoxication à l'éthylène glycol ou au méthanol consiste à empêcher la formation de métabolites toxiques en utilisant des inhibiteurs de l'alcool déshydrogénase, tel le fomépizole, et à corriger les anomalies métaboliques. Chez les patients présentant un taux élevé d'éthylène glycol (≥ 50 mg/dL ou ≥ 8,1 mmol/L) ou de méthanol (≥ 50 mg/dL ou ≥ 15,6 mmol/L), une acidose métabolique importante ou une défaillance rénale, on devra envisager le recours à une hémodialyse, en plus du traitement par le fomépizole, pour enlever l'éthylène glycol ou le méthanol et les métabolites toxiques respectifs de ces alcools.

**Traitement par FOMÉPIZOLE POUR INJECTION**

Amorcer le traitement par FOMÉPIZOLE POUR INJECTION aussitôt que l'on soupçonne une ingestion d'éthylène glycol ou de méthanol en se fiant aux déclarations et aux antécédents du patient et/ou une acidose métabolique à trou anionique, un trou osmolaire augmenté, des troubles de la vision, la présence de cristaux d'oxalate dans l'urine, **OU** un taux sérique vérifié d'éthylène glycol supérieur à 3,2 mmol/L (20 mg/dL) ou de méthanol supérieur à 6,2 mmol/L (20 mg/dL).

En plus d'instituer le traitement antidotique spécifique par FOMÉPIZOLE POUR INJECTION, on doit surveiller comme il convient l'acidose métabolique, la défaillance rénale aiguë (éthylène glycol), le syndrome de détresse respiratoire des adultes, les troubles de la vision (méthanol) et l'hypocalcémie chez les patients intoxiqués à l'éthylène glycol ou au méthanol. En cas d'intoxication à l'éthylène glycol, les concentrations d'éthylène glycol sérique et dans l'urine et la présence de cristaux d'oxalate dans l'urine devraient aussi être vérifiées fréquemment au cours du traitement. De même, en cas d'intoxication au méthanol, la concentration sérique de méthanol doit être vérifiée. Les enzymes hépatiques et la leucocytométrie doivent être surveillés durant le traitement, car des augmentations occasionnelles des concentrations de transaminase sérique et d'éosinophilie ont été observées lors de l'administration de doses répétées du fomépizole.

**Posologie de FOMÉPIZOLE POUR INJECTION**

Administrer une dose de charge de 15 mg/kg, suivie par 4 doses de 10 mg/kg à intervalles de 12 heures, et une dose de 15 mg/kg toutes les 12 heures par la suite jusqu'à ce que la concentration d'éthylène glycol ou de méthanol ne soit plus décelable ou jusqu'à ce qu'elle soit devenue inférieure à 20 mg/dL (3,2 mmol/L pour l'éthylène glycol et 6,2 mmol/L pour le méthanol), que le pH du patient soit normal et que les symptômes aient disparu. Toutes les doses doivent être administrées en infusion intraveineuse lente de 30 minutes (voir **Préparation pour l'administration intraveineuse** ci-dessous).

**Posologie avec hémodialyse**

L'hémodialyse devra être envisagée en plus du recours à FOMÉPIZOLE POUR INJECTION dans le cas d'une défaillance rénale, si l'acidose métabolique est élevée ou si elle augmente, ou si le taux vérifié d'éthylène glycol ou de méthanol est supérieur à ou égal de 50 mg/dL (8,1 mmol/L pour l'éthylène glycol et 15,6 mmol/L pour le méthanol). Les patients devraient subir une dialyse pour corriger les anomalies métaboliques et faire baisser le taux d'éthylène glycol sous les 50 mg/dL (8,1 mmol/L pour l'éthylène glycol et 15,6 mmol/L pour le méthanol).

Suivre les directives ci-dessous pour administrer FOMÉPIZOLE POUR INJECTION durant une hémodialyse :

*Avant la dialyse :* Administrer la dose suivante prévue si 6 heures ou plus se sont écoulées depuis la dernière dose

*Durant la dialyse :* Administrer les doses à 4 heures d'intervalle

*Après la dialyse :* Si moins de 1 heure s'est écoulée depuis la dernière dose, administrer la dose suivante prévue 12 heures après la dernière dose administrée, puis suivre la posologie normale (voir **Posologie de FOMÉPIZOLE POUR INJECTION**). Si le temps écoulé depuis la dernière dose est compris entre 1 heure et 3 heures, administrer immédiatement la moitié de la dose suivante prescrite, puis suivre la posologie normale. Si le temps écoulé depuis la dernière dose est de 3 heures ou plus, administrer immédiatement la totalité de la dose suivante prescrite, puis suivre la posologie normale.

**Interruption du traitement par FOMÉPIZOLE POUR INJECTION**

Le traitement par FOMÉPIZOLE POUR INJECTION peut être interrompu dès que les concentrations d'éthylène glycol ou de méthanol ne sont plus décelables, ou dès qu'elles sont devenues inférieures à 20 mg/dL (3,2 mmol/L pour l'éthylène glycol et 6,2 mmol/L pour le méthanol), avec absence de symptômes et pH normal.

**Préparation pour administration intraveineuse**

Lors de la préparation de la solution de FOMÉPIZOLE POUR INJECTION, éviter tout contact avec les yeux et la peau, et éviter d'inhaler le produit. En cas de contact avec les yeux ou la peau, rincer immédiatement et abondamment à l'eau. Consulter un médecin si l'irritation persiste. Préparer la solution dans un local bien ventilé. En cas d'inhalation accidentelle, sortir à l'air frais.

FOMÉPIZOLE POUR INJECTION se solidifie aux températures inférieures à 25 °C (77 °F). Si la solution de FOMÉPIZOLE POUR INJECTION s'est solidifiée dans la fiole, il faut la liquéfier en plaçant la fiole sous un robinet d'eau tiède ou en la gardant dans les mains pour la réchauffer. La solidification ne compromet pas l'efficacité, l'innocuité ni la stabilité du produit. À l'aide d'une technique stérile, prélever dans la fiole la dose appropriée de FOMÉPIZOLE POUR INJECTION avec une seringue et l'injecter dans **au moins 100 mL de solution stérile pour injection de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 %**. Bien mélanger. La totalité de la solution obtenue doit être infusée en 30 minutes. Comme tous les produits administrés par voie parentérale, FOMÉPIZOLE POUR INJECTION doit être inspecté visuellement avant d'être administré pour déceler la présence de particules.

**RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**

**Substance médicamenteuse**

*Dénomination commune :* fomépizole

*Nom chimique :* 4-méthylpyrazole

*Formule moléculaire :* $C_4H_6N_2$

Poids moléculaire : 82,11 g/mol

Formule développée :


*Description :* Le fomépizole, sous forme de liquide, est incolore, semi-solide à liquide et tirant vers le jaune. Il peut se présenter sous sa forme solide à la température ambiante. La solidification ne compromet pas l'efficacité, l'innocuité ni la stabilité du fomépizole.

**Composition**

Le médicament contient 100 % de fomépizole (1 g/mL) (poids/vol.) sans excipient ni agent de conservation.

**Stabilité et recommandations de conservation**

Conserver à une température ambiante contrôlée (20 à 25 °C). Les fioles de FOMÉPIZOLE POUR INJECTION sont pour usage unique seulement. Jeter toute partie non utilisée. Pour les renseignements concernant la stabilité du produit, voir **Produits parentéraux**, *Stabilité* ci-dessous.

**Produits parentéraux**

*Stabilité :* FOMÉPIZOLE POUR INJECTION dilué dans une solution pour injection de chlorure de sodium à 0,9 % ou une injection de dextrose à 5 % reste stable et stérile pendant 24 heures ou plus s'il est réfrigéré ou conservé à température ambiante. Comme FOMÉPIZOLE POUR INJECTION ne contient pas d'agent de conservation, il convient de maintenir les conditions stériles et de ne pas utiliser la solution au-delà de 24 heures après dilution. Ne pas utiliser si la solution est trouble ou décolorée, si elle contient des particules ou un précipité, ou si la fiole fuit.

**PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES**

FOMÉPIZOLE POUR INJECTION est une solution stérile, sans agent de conservation, pour une utilisation intraveineuse, présenté dans une boîte de 2 fioles contenant chacune 1,5 mL (1 g/mL) de FOMÉPIZOLE POUR INJECTION et une boîte unitaire d'une fiole contenant 1,5 mL (1 g/mL) de FOMÉPIZOLE POUR INJECTION.

Date de révision : le 24 avril 2023

Questions ou problèmes : 1-800-881-3550

**Steri*Max* Inc.**, Oakville, ON L6H 6R4
www.sterimaxinc.com