

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pr Fomépizole pour injection**

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

**Inhibiteur synthétique de l'alcool déshydrogénase**

SteriMax Inc.  
2770 Portland Drive,  
Oakville (Ontario)  
L6H 6R4

Date de révision : Le 12 juin 2018

N° de contrôle : 216459

## NOM DU PRODUIT

**Pr Fomépizole 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  $\mu\text{mol/L}$ . 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  $\mu\text{mol/L}$  (8,2 à 24,6 mg/L) et sont obtenues avec des doses de fomépizole de 10 à 20 mg/kg par voie orale ou par voie 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 par voie orale et par voie intraveineuse) 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 mcmmol/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 P<sub>450</sub>, 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 : Comme l'existence éventuelle de différences entre les sexes n'a pas été étudiée, on ne peut donc pas recommander des ajustements posologiques pour les sous-groupes de patients.

## INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

FOMÉPIZOLE POUR INJECTION, administré seul ou accompagné d'une hémodialyse, est indiqué comme antidote 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 faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler tout symptôme d'anaphylaxie (comme la dyspnée, une respiration sifflante, les bouffées congestives, etc.) car des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) graves, mettant en danger le pronostic vital, ont été rapportées suite à l'administration du fomépizole. En cas d'une réaction de ce genre, vous devez cesser immédiatement le traitement par le fomépizole et instaurer un traitement médical adéquat. (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Des réactions allergiques mineures ont également été observées (éruption cutanée légère, éosinophilie) 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 (quantité modérée de 10 à 20 mg/kg), par inhibition de l'alcool déshydrogénase, ont réduit considérablement le taux d'élimination de l'éthanol (d'environ 40 %) chez les patients en bonne santé. 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 P<sub>450</sub> (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 fœtus 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 (gueule de bois).

*Appareil cardiovasculaire* : phlébosclérose, phlébite, hypotension.

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

*Système hématique/lymphatique* : éosinophilie ou hyperéosinophilie, lymphangite, anémie.

*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.*

*Système respiratoire : hoquet, pharyngite.*

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

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

### **Effets indésirables associées à la post-commercialisation :**

On a signalé des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie) graves, qui mettent en danger le pronostic vital, suite à l'administration du 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 mcmmol/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 ( $\geq 50$  mg/dL ou  $\geq 8,1$  mmol/L) ou de méthanol ( $\geq 50$  mg/dL ou  $\geq 15,6$  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 des concentrations de méthanol supérieures 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 ou égal à 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).

Veillez 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), que le pH du patient est normal et que les symptômes ont disparu.

### **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 développée :*



*Formule moléculaire :* C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>

*Poids moléculaire :* 82,11 g/mol

*Description:* Le fomépizole, sous forme de liquide, est incolore, semi-solide à liquide et tirant vers le rouge. Il se peut que le fomépizole soit présent, sous forme solide, à 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/volume) 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 le flacon fuit.

### PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

FOMÉPIZOLE POUR INJECTION est présenté sous forme de solution stérile et sans agent de conservation pour utilisation intraveineuse. Chaque emballage contient deux fioles contenant chacune 1,5 mL (1 g/mL) de FOMÉPIZOLE POUR INJECTION et un emballage à fiole unique contenant 1,5 mL (1 g/mL) de FOMÉPIZOLE POUR INJECTION.

### PHARMACOLOGIE

#### **Études sur des animaux**

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).

Il a été montré que le fomépizole inhibe la toxicité de l'éthylène glycol chez le rat (8), le chien (11, 17, 13), le singe (9) et le chat (12). Il a été montré que le fomépizole inhibe la toxicité du méthanol chez le singe (4, 5, 24, 25, 26). Pour un résultat optimal, le fomépizole devrait être administré peu après une intoxication à l'éthylène glycol ou au méthanol, avant qu'il y ait un réel dommage rénal ou un trouble visuel important. Le fomépizole inhibe le métabolisme de l'éthylène glycol ou du méthanol en métabolites toxiques lorsqu'il est administré à dose

suffisante, et atténué l'acidose métabolique avant qu'il y ait des dommages réels dans les organes cibles des animaux de laboratoire.

Les études réalisées sur des animaux et les études *in vitro* indiquent que le principal métabolite, 4-carboxypyrazole, n'a pas d'action pharmacologique, et qu'aucun des métabolites mineurs n'est actif aux concentrations observées après l'administration de doses thérapeutiques de fomépizole.

On a procédé à une étude où on a administré une dose mortelle d'éthylène glycol à un groupe de chiens divisé en trois sous-groupes de trois chiens : on a administré du fomépizole au premier sous-groupe, de l'éthanol au second alors que le dernier sous-groupe n'a pas été traité (groupe témoin). Les trois animaux du groupe non traité sont progressivement devenus plus calmes, moribonds, puis sont morts. On a décelé une néphropathie tubulaire aiguë lors de l'autopsie de ces trois chiens. L'administration du fomépizole et de l'éthanol 3 heures après l'ingestion de l'éthylène glycol a atténué l'acidose métabolique et a empêché la néphropathie tubulaire associée à l'intoxication à l'éthylène glycol.

Plusieurs études ont montré que, chez les singes, des concentrations plasmatiques d'environ 10  $\mu\text{mol/L}$  (0,82  $\text{mg/L}$ ) de fomépizole suffisaient à inhiber le métabolisme du méthanol au formate, qui utilise aussi l'alcool déshydrogénase comme médiateur. En se basant sur les résultats obtenus, on peut conclure que, chez les humains, des concentrations plasmatiques maximales de l'ordre de 100 à 300  $\mu\text{mol/L}$  (8,2 à 24,6  $\text{mg/L}$ ) de fomépizole sont ciblées pour obtenir la concentration plasmatique qui assurera l'inhibition efficace de l'alcool déshydrogénase.

### **Études cliniques**

Les études cliniques montrent que la majorité du fomépizole se distribue rapidement dans l'ensemble de l'eau du corps après une perfusion intraveineuse et obéit à une cinétique d'élimination non linéaire de Michaelis-Menten après l'administration d'une seule dose. Au bout de 36 heures de traitement chronique consistant à administrer des doses supplémentaires répétées à intervalles de 12 heures, le fomépizole provoque son propre métabolisme, et des doses supplémentaires plus élevées sont nécessaires pour maintenir les concentrations sanguines dans

l'intervalle thérapeutique. Après induction du métabolisme, l'élimination se rapproche d'un modèle cinétique de premier ordre. Le fomépizole est facilement dialysable, et les recommandations posologiques doivent prévoir une augmentation des doses durant la dialyse.

Le taux de formation du principal métabolite (4-carboxypyrazole) à partir du fomépizole ne dépend pas des doses de fomépizole, ce qui suggère l'apparition d'une cinétique de saturation au cours de la formation du 4-carboxypyrazole.

Le fomépizole peut inhiber le métabolisme de l'éthanol et de l'éthylène glycol qui, à leur tour, inhibent l'élimination du fomépizole. Ces substances sont toutes trois des inhibiteurs de l'alcool déshydrogénase. On peut s'attendre à des interactions entre le médicament et d'autres inhibiteurs de l'alcool déshydrogénase, et à l'induction de l'élimination du fomépizole par d'autres inducteurs enzymatiques affectant le système du cytochrome P<sub>450</sub>.

L'efficacité du fomépizole dans le traitement de l'intoxication à l'éthylène glycol et au méthanol a été évaluée lors de deux essais cliniques prospectifs, aux États-Unis, qui n'ont pas eu recours à des groupes témoins. Dans le cadre de ces essais, 14 des 16 patients participant à l'essai sur l'éthylène glycol et 7 des 11 patients participant à l'essai sur le méthanol ont dû subir une hémodialyse en plus du traitement par le fomépizole (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Tous les patients ont reçu le fomépizole peu de temps après leur admission.

Les résultats de ces deux essais démontrent que le fomépizole bloque le métabolisme de l'éthylène glycol et du méthanol par l'alcool déshydrogénase dans le contexte clinique. Dans les deux études, les concentrations plasmatiques des métabolites toxiques de l'éthylène glycol et du méthanol (respectivement glycolate et formate) n'ont pas augmenté. Bien que la relation avec la thérapie au fomépizole ait été confondue avec le traitement par hémodialyse et les concentrations élevées d'éthanol dans le sang lors de la période post-dialyse, alors que les taux d'éthanol étaient négligeables (< 100 mg/dL) et que les niveaux d'éthylène glycol ou de méthanol se situaient entre 26 et 60 mg/dL, l'administration du fomépizole seul a empêché toute augmentation des concentrations de glycolate ou de formate.

Dans le cadre d'une autre étude, celle-ci menée en France, 5 patients avaient des concentrations d'éthylène glycol variant de 46,5 à 345 mg/dL, des concentrations négligeables d'éthanol dans le sang et des fonctions rénales normales. Ces patients ont été traités avec le fomépizole seul, sans hémodialyse, et aucun d'entre eux n'a présenté de signes de lésions rénales.

L'éthanol (intraveineux et oral) est utilisé comme inhibiteur de l'alcool déshydrogénase dans le traitement de l'intoxication à l'éthylène glycol. La quantité administrée doit cependant être soigneusement contrôlée, car l'éthanol est lui-même hépatotoxique et un dépresseur du système nerveux central. Par contre, le fomépizole a un taux d'élimination lent et reproductible, et ses effets dépresseurs sur le système nerveux central sont minimes.

## TOXICOLOGIE

### **Toxicité aiguë**

Une étude de toxicologie aiguë a été réalisée sur la souris et le rat pour des doses allant de 0,75 à 2,00 g/kg. La dose létale (LD<sub>50</sub>) par voie orale de fomépizole était de 1,3 g/kg chez la souris et de 1,4 g/kg chez le rat. Les symptômes les plus prononcés étaient l'hypnose à fortes doses et la sédation à faible dose. La mort survenait au bout de 2 à 24 heures. Dans le groupe ayant reçu une dose de 1,75 g/kg, un rat est mort dans un délai compris entre 24 et 48 heures après l'administration de la dose.

Toutefois, dans le cadre d'une autre étude, la dose létale moyenne (LD<sub>50</sub>) de fomépizole par voie orale était de 0,54 g/kg chez la souris et de 0,64 g/kg chez le rat. La dose létale moyenne (LD<sub>50</sub>) par voie intraveineuse était de 0,32 g/kg chez le rat et la souris. Ces valeurs sont nettement plus élevées que les doses thérapeutiques proposées pour les humains.

### **Toxicité subaiguë**

Après une évaluation du dosage, la toxicité systémique du fomépizole a été évaluée chez le chien dans le cadre d'une étude de 14 jours au cours de laquelle des doses de 10, 20 et 30 mg/kg/jour ont été administrées par perfusion intraveineuse pendant 30 minutes à intervalles de 12 heures. Ce rythme de perfusion correspond en général à l'indication envisagée du produit, mais la durée

de cette étude (14 jours) est supérieure à la durée d'usage thérapeutique chez les humains. Selon les résultats de cette étude, une telle administration ne produit pas, chez le chien, de signe de toxicité systémique ni d'irritation vasculaire locale pour une dose de 10 mg/kg (niveau sans effet) administrée 2 fois par jour pendant 14 jours. Pour une dose de 20 mg/kg, qui est supérieure à la dose maximale clinique prévue, les effets sont minimes et se limitent à une diminution du taux de triglycérides sériques, à une augmentation du sodium sérique (uniquement chez les mâles), à une augmentation du bicarbonate et de la production d'urine (augmentation du volume et diminution de la densité). On considère que cette dose de 20 mg/kg est non toxique chez le chien. Une dose de 30 mg/kg correspond nettement à un niveau produisant un effet toxique, le foie étant le principal organe visé [augmentation des phosphatases alcalines et de l'alanine-transaminase (ALT), diminution du taux de triglycérides et augmentation pondérale du foie]. À cette dose, on a également observé une diminution de la consommation alimentaire, une diminution du potassium, une augmentation du sodium et du bicarbonate, et une augmentation de la production d'urine. Même à ce niveau, aucun des effets observés ne met la vie en danger, et la plupart d'entre eux (tous sauf les phosphatases alcalines et l'alanine-transaminase) sont réversibles après une période de rétablissement de 28 jours.

D'après les concentrations plasmatiques déterminées dans le cadre de cette étude, au niveau sans effet de 10 mg/kg donnant un effet nul, les concentrations de médicament observées durant l'infusion sont similaires à celles qui sont observées chez les humains.

Les résultats de cette étude indiquent que, dans les conditions prévues de l'utilisation clinique et compte tenu de l'administration à court terme et de l'importance vitale du médicament, le fomépizole est sûr pour l'indication prévue et ne représente pas un risque significatif pour le patient.

### **Toxicité chronique**

Une série d'expériences a été réalisée pour évaluer la toxicité chronique chez de jeunes singes cynomolgus mâles. L'objectif de la première série d'expériences était d'évaluer la toxicité du fomépizole après administration à 12 singes pendant 6 semaines. Les évaluations de toxicité qui ont été faites portaient sur les signes cliniques, l'hématologie et la composition chimique du



sang; la pathologie globale et microscopique a également été évaluée.

On a également effectué une ophtalmoscopie avec évaluation des structures du fundus et enregistrement de l'électrorétinogramme (ERG). L'objectif de la deuxième série d'expériences était d'identifier, à l'aide de l'ERG, tout effet direct du fomépizole sur l'oeil du singe.

À part un singe qui est mort pendant l'anesthésie, l'administration de fomépizole n'a pas provoqué de réaction clinique toxique, quelle que soit la dose administrée, et aucun trouble de la vision n'a été observé. D'après les résultats de ces expériences, une dose de charge initiale de 15 à 20 mg/kg de fomépizole inhibe l'oxydation du méthanol chez le singe de laboratoire. On a, en outre, conclu que les résultats de ces expériences indiquent sans ambiguïté que le fomépizole peut remplacer avantageusement l'éthanol dans le traitement de l'intoxication au méthanol.

### **Carcinogénèse**

Aucune étude à long terme n'a été réalisée sur des animaux pour évaluer le potentiel carcinogène du médicament.

### **Mutagenèse**

Des résultats positifs ont été obtenus lors de tests Ames avec les souches de contrôle *Escherichia coli* WP2uvrA et *Salmonella typhimurium* TA102 lors de l'absence d'activation métabolique avec des concentrations de fomépizole de 100, 333, 1 000, 3 330 et 5 000 mcg/plaque.

On a en outre testé la mutagenèse du fomépizole par le test du micronoyau réalisé *in vivo* sur des souris. Les 35 animaux soumis au test ont reçu des doses de 75, 150 et 300 mg/kg, et l'analyse de leur moelle osseuse montre que le fomépizole n'entraîne pas d'augmentation importante des micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques; selon ce test, il n'y a donc pas de cytotoxicité médullaire, et la mutagenèse du fomépizole est considérée comme étant négative selon ce test.

### **Altération de la fécondité**

Chez les rats, l'administration orale de fomépizole (110 mg/kg) pour une période de 40 à

42 jours, a occasionné une diminution de la masse testiculaire (réduction d'environ 8 %). Cette dose représente environ 0,6 fois l'exposition quotidienne maximale chez les humains selon l'aire de la surface ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Cette réduction était semblable chez les rats traités uniquement avec l'éthanol ou avec le fomépizole. Dans les cas où une combinaison de fomépizole et d'éthanol était administrée, la diminution de la masse testiculaire fut significativement plus importante (réduction d'environ 30 %) comparativement aux rats traités uniquement avec le fomépizole ou l'éthanol.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Barceloux DG, et al. American Academy of Clinical Toxicology Practice Guidelines on the Treatment of Ethylene Glycol Poisoning. Ad Hoc Committee. *J Tox Clin Tox* 1999; 37(5):537-60.
2. Baud, FJ, Bismuth C, Garnier R, et al. 4-Methylpyrazole may be an alternative to ethanol therapy for ethylene glycol intoxication in man. *Clin Toxicol* 1986-87; 24(6):463-483.
3. Blair AH, Vallee BL. Some catalytic properties of human liver alcohol dehydrogenase. *Biochemistry* 1966; 5(6):2026-2034.
4. Blomstrand R, Ostling-Wintzell H, Lof A, McMartin K, Tolf BR, Hedstrom KG. Pyrazoles as inhibitors of alcohol oxidation and as important tools in alcohol research: an approach to therapy against methanol poisoning. *Proc Natl Acad Sci* 1979; 76(7):3499-3503.
5. Blomstrand R, Ingemansson SO, Jensen M, Hedstrom CG. Normal electroretinogram and no toxicity signs after chronic and acute administration of the alcohol dehydrogenase inhibitor 4-methylpyrazole to the cynomolgus monkey (*Macaca Fascicularis*)-a possible new treatment of methanol poisoning. *Drug and Alcohol Dependence* 1984; 13:9-20.
6. Brent J, et al. Fomepizole for the treatment of ethylene glycol poisoning. *NEJM* 1999; 340:832-838.
7. Brent J, McMartin K, Phillips S, Aaron C, Kulig K. Fomepizole For the Treatment of Methanol Poisoning. *New England Journal Med* 2001;344(6):424-429.
8. Chou JY, Richardson KE. The effect of pyrazole on ethylene glycol toxicity and metabolism in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1978; 43:33-44.
9. Clay KL, Murphy RC. On the metabolic acidosis of ethylene glycol intoxication. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1977; 39:39-49.
10. Dang Vu B, Crouzier C, Hubert I, Galliot M, Baud FJ, Bourdon R. Analytical and pharmacokinetic study of 4-methylpyrazole, a new antidote for the treatment of ethylene glycol intoxication. *Ann Fais Exp Chim* 1992; 85(906):99-110.
11. Dial SM, Thrall MAH, Hamar DW. Efficacy of 4-methylpyrazole for treatment of ethylene glycol intoxication in dogs. *Am J Vet Res* 1994a; 55(12):1762-70.
12. Dial SM, Thrall MAH, Hamar DW. Comparison of ethanol and 4-methylpyrazole as treatments for ethylene glycol intoxication in cats. *Am J Vet Res* 1994b; 55(12):1771-82.
13. Dial SM, Thrall MA, Hamar DW. 4-methylpyrazole as treatment for naturally acquired ethylene glycol intoxication in dogs. *JAVMA* 1989; 195(1):73-6.

14. Donvan JW, et al. A comparison of fomepizole with hemodialysis vs. fomepizole alone in therapy of severe ethylene glycol toxicity. *J Tox Clin Tox* 1998; 36(5):451-452.
15. Feierman DE, Cederbaum AI. Increased content of cytochrome P-450 and 4-methylpyrazole binding spectrum after 4-methylpyrazole treatment. *Biochem Biophys Res Comm* 1985; 126(3):1076-1081.
16. Gavaler JS, Gay V, Egler K, Van Theil DH. Evaluation of the differential *in vivo* toxic effects of ethanol and acetaldehyde on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis using 4-methylpyrazole. *Alcoholism Clin Exper Res* 1983; 7(3):332-336.
17. Grauer GF, Thrall MAH, Henre BA, Hjelle JJ. Comparison of the effects of ethanol and 4-methylpyrazole on the pharmacokinetics and toxicity of ethylene glycol in the dog. *Toxicology Letters* 1987; 35:307-14.
18. Hantson P, Wallemacq P, Brau M, Vanbinst R, Haufroid V, Mahieu P. Two cases of acute methanol poisoning partially treated by oral 4-methylpyrazole. *Intensive Care Med* 1999; 25(5):528-531.
19. Harry P, Turcant A, Bouachour G, Houze P, Alquier P, Allain P. Efficacy of 4-methylpyrazole in ethylene glycol poisoning: clinical and toxicokinetic aspects. *Human & Exper Toxicol* 1994; 13:61-64.
20. Jacobsen D. New treatment for ethylene glycol poisoning editorial (comment). *N Engl J Med* 1999; 340(11):879-81.
21. Jacobsen D, Barron SK, Sebastian S, Blomstrand R, McMartin KE. Non-linear kinetics of 4-methylpyrazole in healthy human subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37:599-604.
22. Jacobsen D, Sebastian CS, Barron SK, Carriere EW, McMartin KE. Effects of 4-methylpyrazole, methanol/ethylene glycol antidote, in healthy humans. *J Emergency Med* 1990; 8:455-461.
23. Jobard E, Harry P, Turcant A, Roy PM, Allain P. 4-Methylpyrazole and hemodialysis in ethylene glycol poisoning. *Clin Toxicol* 1996; 34(4):373-377.
24. McMartin KE, Makar AB, Martin A, Palese M, Tephly TR. Methanol poisoning I. The role of formic acid in the development of metabolic acidosis in the monkey and the reversal by 4-methylpyrazole. *Biochemical Medicine* 1975; 13:319-33.
25. McMartin KE, Martin-Amat G, Makar AB, Tephly TR. Methanol poisoning: Role of formate metabolism in the monkey. In: Thurman RG, Williamson JR, Drott H, Chance B eds. *Alcohol & Aldehyde Metabolizing Systems*. New York, NY: Academic Press; 1977b; 429-440.
26. McMartin KE, Hedstrom KG, Tolf B-R, Ostling-Wintzell H, Blomstrand R. Studies on

- the metabolic interactions between 4-methylpyrazole and methanol using the monkey as an animal model. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 1980; 199(2):606-614.
27. McMartin KE, Brent J, and Meta Study Group. Pharmacokinetics of fomepizole (4MP) in patients. *J Tox Clin Tox* 1998; 36(5):450-451.
  28. Magnusson G, Nyberg JA, Bodin NO, Hansson E. Toxicity of pyrazole and 4-methylpyrazole in mice and rats. *Experientia* 1972; 28(10):1198-200.
  29. Moreau CL, et al. Glycolate kinetics and hemodialysis clearance in ethylene glycol poisoning. META Study Group. *J Tox Clin Tox* 1998; 36(7):659-66.
  30. Pietruszko R. Human liver alcohol dehydrogenase – inhibition of methanol activity by pyrazole, 4-methylpyrazole, 4-hydroxymethylpyrazole and 4-carboxypyrazole. *Biochemical Pharmacology* 1975; 24:1603-1607.
  31. Sivilotti M, et al. Pharmacokinetics of ethylene glycol and methanol during fomepizole therapy: Results of the meta trial. *J Tox Clin Tox* 1998; 36(5):451.
  32. Sivilotti M, Burns M, McMartin K, Brent J. Reversible blindness in methanol poisoning treated with fomepizole. *Journal of Toxicology - Clinical Toxicology* 1998; 36(5):514.
  33. Wax P, et al. Effect of fomepizole (4MP) on ethanol elimination in ethylene glycol (EG) and methanol poisoned patients. *J Tox Clin Tox* 1998; 36(5):451-452.
  34. Antizol<sup>®</sup>, monographie de produit. Laboratoires Paladin Inc., le 23 octobre 2017, numéro de contrôle : 207700.

## **LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

### **RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS**

#### **Pr Fomépizole pour injection**

Lisez attentivement ce qui suit. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de FOMÉPIZOLE POUR INJECTION.

#### **Pourquoi FOMÉPIZOLE POUR INJECTION est-il utilisé?**

- FOMÉPIZOLE POUR INJECTION est un antidote, c'est-à-dire un médicament utilisé pour contrer les effets d'un poison.
- Il est utilisé comme antidote lors d'un empoisonnement à l'éthylène glycol et au méthanol.
- L'empoisonnement à l'éthylène glycol ou au méthanol peut survenir en cas d'ingestion des substances telles que l'antigel, le liquide de refroidissement ou le liquide de lave-glace.

#### **Comment FOMÉPIZOLE POUR INJECTION agit-il?**

FOMÉPIZOLE POUR INJECTION bloque une enzyme dans le corps appelée alcool déshydrogénase et l'empêche de décomposer l'éthylène glycol et le méthanol en des composés toxiques qui nuisent à votre santé.

#### **Quels sont les ingrédients de FOMÉPIZOLE POUR INJECTION ?**

Ingrédient médicinal : fomépizole

Ingrédients non médicinaux : aucun

#### **FOMÉPIZOLE POUR INJECTION est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

Chaque flacon de 1,5 mL de FOMÉPIZOLE POUR INJECTION contient 1,5 g de fomépizole (1 g / mL), l'ingrédient médicinal.

#### **Ne prenez pas FOMÉPIZOLE POUR INJECTION si :**

- vous êtes allergique au fomépizole ou à d'autres médicaments connus sous le nom de pyrazoles. Un exemple de pyrazole est le célécoxib, un médicament utilisé pour traiter la douleur. Si vous n'êtes pas sûr si un médicament fait partie des pyrazoles, demandez à votre professionnel de la santé.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir FOMÉPIZOLE POUR INJECTION, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous êtes enceinte ou croyez l'être.
- vous allaitez car vous ne devriez pas allaiter en prenant FOMÉPIZOLE POUR INJECTION.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris médication, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine alternative.**

**Les produits suivants peuvent interagir avec FOMÉPIZOLE POUR INJECTION :**

- Alcool
- Des médicaments qui utilisent dans le corps un système appelé CYP450. Si vous n'êtes pas sûr si un médicament utilise le système CYP450, demandez à votre professionnel de la santé. Voici certains exemples de ces médicaments :
  - la cimétidine, un médicament utilisé pour traiter les brûlures et les ulcères d'estomac.
  - le kétoconazole, un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques.
  - la phénytoïne et la carbamazépine, des médicaments utilisés pour contrôler les convulsions.

**Comment prendre FOMÉPIZOLE POUR INJECTION :**

- FOMÉPIZOLE POUR INJECTION vous sera administré par un professionnel de la santé.
- Il sera infusé directement dans votre veine.
- Il sera infusé sur une période de 30 minutes.
- Suivez toutes les directives qui vous sont données par votre professionnel de la santé.

**Dose habituelle :**

Votre médecin déterminera la dose de FOMÉPIZOLE POUR INJECTION qui vous convient. Il décidera également du nombre de doses de FOMÉPIZOLE POUR INJECTION que vous devriez recevoir et s'il est nécessaire d'utiliser FOMÉPIZOLE POUR INJECTION seul ou accompagné d'une hémodialyse.

**Surdosage :**

Si vous croyez avoir reçu trop de FOMÉPIZOLE POUR INJECTION, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.
--

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FOMÉPIZOLE POUR**

**INJECTION** Après l'administration de FOMÉPIZOLE POUR INJECTION, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- odeur anormale

- mal de dos
- mauvais goût ou goût métallique dans la bouche
- vue brouillée
- diminution de l'appétit
- diarrhée
- vertige, sensation de tête légère
- rougeur du visage
- anxiété ou nervosité
- sensation d'ivresse ou sensation de mal à la tête causée par un abus d'alcool
- fièvre
- mal de tête
- brûlures d'estomac
- hoquet
- tension artérielle basse
- nausées, vomissements
- douleur, rougeur et gonflement au point d'injection
- mouvements involontaires et rapides des yeux
- éruption cutanée
- bourdonnement dans l'oreille
- somnolence
- mal de gorge
- troubles de la parole ou de la vision
- maux d'estomac
- troubles digestifs

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez un secours médical immédiat
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
<b><u>RARE</u></b> <b>Anaphylaxie</b> (réaction allergique potentiellement mortelle) : difficulté à respirer, démangeaisons, éruption cutanée ou urticaire, gonflement de votre langue ou gorge, peau rougie et chaude, respiration sifflante.			✓

En cas de symptômes pénibles ou d'effets secondaires non mentionnés dans le présent document ou si l'aggravation d'un symptôme ou d'un effet secondaire vous empêche de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.



### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer auprès de Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé:

- en visitant le site Internet des Déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur la marche à suivre pour faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- en téléphonant au numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Entreposage :**

Conserver à une température ambiante contrôlée (20 à 25 °C). Les fioles de FOMÉPIZOLE POUR INJECTION sont destinées à usage unique seulement. Toute portion non utilisée devra être jetée.

### **Pour en savoir davantage au sujet de FOMÉPIZOLE POUR INJECTION vous pouvez :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé qui renferme également les Renseignements sur le médicament destinés aux patients. Ce document est accessible sur le site Internet de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), le site Internet du fabricant <http://www.sterimaxinc.com>, ou chez le promoteur, SteriMax Inc., en composant le 1-888-881-3550.

Le présent document a été rédigé par SteriMax Inc.

Dernière révision : Le 12 juin 2018.