Anlage 4

zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 7021614.00.00

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zunmyro 50 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Zunmyro 50 mg Hartkapseln
Jede Kapsel enthält 50 mg Mexiletinhydrochlorid, entsprechend 41,55 mg Mexiletin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Zunmyro 50 mg Hartkapseln
Undurchsichtige Hartgelatinekapseln mit weißem Kapselboden und weißer Kapselkappe („Größe 4“ mit einer Gesamtlänge im geschlossenen Zustand von ca. 14,3 mm).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mexiletin ist bei Erwachsenen zur Behandlung von dokumentierten ventrikulären Arrhythmien angezeigt, die nach ärztlicher Einschätzung als lebensbedrohlich gelten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Mexiletin sollte von einem Facharzt mit Erfahrung in der Behandlung von Herzrhythmusstörungen eingeleitet und überwacht werden.
Die optimale Dosierung sollte individuell basierend auf dem Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit festgelegt werden.

Erwachsene

Bei Patienten, bei denen eine schnelle Kontrolle der ventrikulären Arrhythmie erforderlich ist, kann eine Aufsättigungsdosis von 400 mg verabreicht werden. Es wird empfohlen, zwischen der Aufsättigungsdosis und der anschließenden Erhaltungsdosierung einen Abstand von mindestens 2 Stunden einzuhalten.

Zu Beginn der Behandlung sollten EKG und Blutdruck überwacht werden.

Eine Erhaltungsdosis von 150 mg bis 300 mg, dreimal täglich, wird empfohlen. Die maximal verabreichte Einzeldosis beträgt 300 mg.

Gegebenenfalls kann die Dosis in Schritten von 50 mg oder 100 mg erhöht werden. Zwischen den Dosisanpassungen sollte ein Mindestabstand von zwei bis drei Tagen eingehalten werden.

Die empfohlene Höchstdosis beträgt 1.200 mg/Tag

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zunmyro bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 0 und 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Menschen

Bei älteren Patienten mit normaler Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.
Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung nicht für erforderlich erachtet. Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) vor. Daher sollte Mexiletin bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2)

Leberfunktionsstörung

Mexiletin sollte bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden, da eine höhere Plasmakonzentration möglich ist. Bei diesen Patienten wird empfohlen, die Dosis erst nach mindestens 2 Behandlungswochen zu erhöhen. Mexiletin sollte bei schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Langsame CYP2D6-Metabolisierer

Der primäre Eliminationspfad von Mexiletin erfolgt über das Enzym CYP2D6. Es besteht die Möglichkeit für erhöhte Plasmaspiegel bei CYP2D6 langsamen Metabolisierern (etwa 7 % der europäischen Bevölkerung). Bei diesen Patienten wird empfohlen, zwischen Dosiserhöhungen mindestens eine Woche zu warten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
Art der Anwendung
Zum Einnehmen. Die Kapseln sollten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden, um Reizungen von Mund und Rachen zu vermeiden. Idealerweise erfolgt die Einnahme in aufrechter Sitz- oder Stehposition.

4.3 Es wird empfohlen, Zunmyro zusammen mit Nahrung einzunehmen, um gastrointestinale Nebenwirkungen zu minimieren.Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Mexiletinhydrochlorid oder gegen Lokalanästhetika vom Amid-Typ
- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Funktionsstörung des Sinusknotens (sofern kein Herzschrittmacher vorhanden ist)
- Schwere atrioventrikuläre (AV) Leitungsstörungen (sofern kein Herzschrittmacher vorhanden ist)
- Schwere Herzinsuffizienz (HF); reduzierte linksventrikuläre Auswurffraktion (LVEF) von weniger als 35 %; kardiogener Schock
- Vererbtes Long-QT-Syndrom (LQTS), mit Ausnahme von LQTS3

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Proarrhythmische Effekte

Angesichts des proarrhythmischen Potenzials von Mexiletin bei Patienten nach Myokardinfarkt mit vorzeitigen ventrikulären Kontraktionen sowie aufgrund des fehlenden Nachweises einer Überlebensverbesserung durch Klasse I-Antiarrhythmika bei Patienten ohne lebensbedrohliche Arrhythmien sollte die Anwendung von Mexiletin auf Patienten mit lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien beschränkt werden.
Die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, kann zu ventrikulären Arrhythmien und einem erhöhten Risiko für plötzlichen Tod führen und sollte daher vermieden werden

Kongestive Herzinsuffizienz oder Hypotonie

Mexiletin sollte bei Patienten mit Hypotonie oder kongestiver Herzinsuffizienz vorsichtig angewendet werden, da es die Kontraktilität des Myokards beeinträchtigen kann.

Erregungsleitungsstörungen

Bei Patienten mit einem AV-Block ersten Grades oder intraventrikulären Erregungsleitungsstörungen ist bei der Anwendung von Mexiletin Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.3). Wenn ein ventrikulärer Schrittmacher in Betrieb ist, können Patienten mit AV-Block 2. oder 3. Grades unter kontinuierlicher Überwachung mit Mexiletin behandelt werden.

Blutdyskrasien

Leukopenie und Thrombozytopenie wurden in klinischen Studien berichtet. Es wird empfohlen, bei Patienten unter Einnahme von Mexiletin eine sorgfältige hämatologische Überwachung durchzuführen. Vor Therapiebeginn ist ein Hämatogramm einschließlich der Leukozyten-Differentialzählung sowie der Thrombozytenzahl zu erstellen. Wenn signifikante hämatologische Veränderungen beobachtet werden, sollten die Patienten sorgfältig untersucht und, falls gerechtfertigt, die Behandlung mit Mexiletin abgebrochen werden. Normalerweise normalisierten sich die Blutwerte innerhalb eines Monats nach Absetzen der Behandlung.

Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

DRESS bezeichnet ein Syndrom, das durch schwere Hautausschläge, Fieber, Lymphadenopathie, Hepatitis, hämatologische Auffälligkeiten mit Eosinophilie und atypischen Lymphozyten sowie ggf. durch die Beteiligung weiterer Organe gekennzeichnet ist. Die Latenz zwischen Beginn der Therapie und Auftreten der Erkrankung ist verlängert, typischerweise zwischen ein und acht Wochen. Schwere systemische Manifestationen sind für eine Mortalität von etwa 10 %

verantwortlich. Die gemeldete Inzidenz von DRESS liegt zwischen 1 von 100 und 1 von 10.000 behandelten Patienten.

Mehrere Arzneimittel, darunter Mexiletin, wurden als mögliche Ursachen identifiziert. Mexiletin darf nicht verabreicht werden bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Mexiletin oder gegen einen der Bestandteile dieses Produkts oder gegen ein Lokalanästhetikum.

CYP2D6-Polymorphismus

CYP2D6-Polymorphismus kann die Pharmakokinetik von Mexiletin beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2). Hohe Mexiletin-Plasmaspiegel können bei Patienten mit geringer Aktivität des CYP2D6-Stoffwechsels oder bei Patienten, die CYP2D6-hemmende Arzneimittel einnehmen, beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.5). Falls erforderlich, muss vor einer Dosiserhöhung eine Zeitspanne von mindestens 7 Tagen eingehalten werden, um sicherzustellen, dass die Steady-State-Spiegel erreicht werden und dass Mexiletin von allen Patienten gut vertragen wird.

Rauchen

Rauchen beeinflusst die Pharmakokinetik von Mexiletin (siehe Abschnitt 4.5). Wenn Patienten mit dem Rauchen beginnen, muss die Mexiletin-Dosis eventuell erhöht werden, und wenn Patienten mit dem Rauchen aufhören, muss die Dosis eventuell reduziert werden.

Patienten mit Lebererkrankungen

Mexiletin sollte bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Mexiletin darf bei schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden.

Leberschädigung

Im Zusammenhang mit der Behandlung mit Mexiletin wurden Leberfunktionsstörungen berichtet, selten auch schwere Leberschädigungen, einschließlich hepatischer Nekrose. Bei Patienten mit abnormalen Leberwerten oder Anzeichen bzw. Symptomen einer Leberfunktionsstörung sollte eine sorgfältige Abklärung erfolgen. Bei persistierenden oder sich verschlechternden Leberenzymerhöhungen sollte ein Therapierabbruch in Erwägung gezogen werden.

pH-Wert des Urins

Bei einem sauren pH-Wert im Urin kann sich die Ausscheidung von Mexiletin beträchtlich erhöhen. Daher sollten Begleitmedikationen oder Ernährungsmaßnahmen, die den pH-Wert des Urins wesentlich verändern, während der Behandlung mit Mexiletin vermieden werden.

Krampfanfälle

Mexiletin-Kapseln sollten bei Patienten mit Krampfanfällen in der Vorgeschichte mit Vorsicht angewendet werden.

Berufliche Risiken

Mexiletin kann das zentrale Nervensystem beeinträchtigen. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, bei Auftreten solcher Wirkungen keine Tätigkeiten auszuüben, die geistige Wachsamkeit, Urteilsvermögen oder körperliche Koordination erfordern.

Elektrolytungleichgewicht

Bei Patienten mit Störungen des Kaliumhaushalts können Antiarrhythmika unwirksam sein. Daher sollten im Rahmen der Behandlung ventrikulärer Arrhythmien alle Kaliumstörungen korrigiert werden. Vor Beginn und während der Therapie mit Mexiletin sollte bei jedem Patienten eine Elektrolytuntersuchung durchgeführt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin und Antiarrhythmika, die das QT-Intervall verlängern können (z. B. Klasse Ia: Chinidin, Procainamid, Disopyramid, Ajmalin; Klasse Ic: Encainid, Flecainid, Propafenon, Moricizin; Klasse III: Amiodaron, Sotalol, Ibutilid, Dofetilid, Dronedaron, Vernakalant) erhöht das Risiko von potenziell tödlichen Torsades de Pointes.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Mexiletin und bestimmten anderen antiarrhythmischen Arzneimitteln ist mit einer verstärkten Wirkung auf die Reizleitung und die Kontraktilität des Myokards zu rechnen.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Mexiletin

Arzneimittel, die die Magenentleerung verzögern, wie Opioide, Antazida und Atropin, können die Resorption von Mexiletin verzögern. Ebenso können Arzneimittel, die die Magenentleerung beschleunigen, wie Metoclopramid, die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Mexiletinkonzentration verkürzen und die Spitzenkonzentrationen erhöhen.

Arzneimittel, die den Urin stark ansäuern oder alkalisch machen, sollten vermieden werden, da sie die Ausscheidungsrate von Mexiletin erhöhen beziehungsweise verringern können und entsprechend die Plasmakonzentrationen von Mexiletin beeinflussen.

Die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin mit CYP1A2-Inhibitoren wie Ciprofloxacin, Fluvoxamin und Propafenon oder mit CYP2D6-Inhibitoren wie Propafenon und Chinidin erhöht signifikant die Mexiletin-Exposition. Dies führt zu einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen.

Die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin mit CYP1A2-Induktoren wie Omeprazol oder CYP2D6-Induktoren kann aufgrund einer erhöhten Metabolisierung in der Leber die Clearance und Eliminationsrate von Mexiletin erhöhen, was zu verringerten Plasmakonzentrationen und einer verkürzten Halbwertszeit von Mexiletin führt.

Das Rauchen von Zigaretten kann die Gesamtclearance von Mexiletin erhöhen. Bei Rauchern und bei Patienten, die mit dem Rauchen aufhören, muss die Mexiletin-Dosis möglicherweise angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkung von Mexiletin auf andere Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin und Arzneimitteln, die von CYP1A2 metabolisiert werden (wie Theophyllin, Koffein, Lidocain oder Tizanidin) kann mit Erhöhungen der Plasmakonzentrationen des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels einhergehen, was eine Verstärkung oder Verlängerung der therapeutischen Wirksamkeit und/oder von Nebenwirkungen zur Folge haben kann, insbesondere wenn Mexiletin gleichzeitig mit CYP1A2-Substraten mit geringer therapeutischer Breite, z. B. Theophyllin und Tizanidin, angewendet wird. Die Blutspiegel des CYP1A2-Substrats sollten überwacht werden.

Mexiletin kann die Koffein-Clearance verringern. Erhöhte Koffeinkonzentrationen bei gleichzeitiger Anwendung von Mexiletin können bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen bedenklich sein.

Mexiletin kann mit Arzneimitteln interagieren, die von OCT2 transportiert werden, wie Metformin und Dofetilid. Die Blutspiegel der OCT2-Substrate sollten überwacht werden. Eine Anpassung der Dosis des OCT2-Substrats sollte in Betracht gezogen werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin und Warfarin kann das Blutungsrisiko erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine bzw. nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Mexiletin bei Schwangeren vor. Die begrenzt vorliegenden klinischen Daten über die Anwendung von Mexiletin bei schwangeren Frauen zeigen, dass Mexiletin die Plazenta passiert und den Fötus erreicht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen sollte eine Anwendung von Mexiletin während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Mexiletin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Mexiletin Wirkungen auf Neugeborene/Säuglinge hat. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Mexiletin verzichtet werden soll bzw. die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Wirkungen von Mexiletin auf die Fruchtbarkeit bei Menschen wurden nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien mit Mexiletin ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fruchtbarkeit (siehe Abschnitt 5.3).

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

Die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen kann unter einer Mexiletinbehandlung beeinträchtigt sein.

Gleichzeitiger Alkoholkonsum kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen weiter beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeitskategorien werden nach der folgenden Konvention definiert:
sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10.000) und Häufigkeit nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Organklasse	**Sehr häufig (≥1/10)**	**Häufig ((≥1/100 to <1/10)00 bis <1/100)**	**Gelegentlich (≥1/1'000 bis <1/100)**	**Selten (≥1/10.000 to <1/1.000)**	**Sehr selten (<1/10.000)**	**Nicht bekannt: (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Neutropenie, Agranulozytose		Leukopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems					Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)	Lupus-ähnliches Syndrom, Dermatitis exfoliativa, Stevens-Johnson-Syndrom
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Schläfrigkeit				Halluzinationen, Verwirrtheitszustand
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel, Tremor,	Kopfschmerz, Parästhesie, verschwommenes Sehen, Taubheitsgefühl	Krampfanfall, Sprachstörungen, Amnesie, Bewusstlosigkeit			Diplopie, Dysgeusie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Schwindel, Tinnitus				
Herzerkrankungen		Tachykardie, Herzklopfen, Angina pectoris-Schmerzen, Vorhofflimmern,	Bradykardie	Herzinsuffizienz		Atrioventrikulärer Block
Gefäßerkrankungen		Hautrötung, Hypotonie				Kreislaufkollaps, Hitzewallung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Schluckauf			Lungenfibrose
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Dyspepsie	Übelkeit, Verstopfung, Trockener Mund				Diarrhoe, Erbrechen, Ösophagusulzera und -perforation
Leber- und Gallenerkrankungen				Anormale Leberfunktion	durch Arzneimittel induzierte Leberschädigung, Lebererkrankung, Hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Akne, Hautausschlag	Trockene Haut, Alopezie			
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Schmerzen in den Extremitäten	Arthralgie			

Organklasse	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100 to <1/10)00 bis <1/100)	Gelegentlich (≥1/1'000 bis <1/100)	Selten (≥1/10.000 to <1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)	Nicht bekannt: (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Asthenie, Beschwerden im Brustbereich, Unwohlsein, Ataxie				
Untersuchungen			Abnorme Leberfunktionstests			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Impotenz			

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

4.9 Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Die tödliche Mindestdosis ist nicht bekannt, jedoch erwies sich eine Dosis von 4,40 g als tödlich bei einem gesunden jungen Erwachsenen.
Zu den klinischen Symptomen zählen Übelkeit, Hypotonie, Bradykardie, Parästhesie, Linksschenkelblock, Asystolie, Krämpfe und Tod.

Therapie und Behandlung

Die Behandlung sollte unterstützend erfolgen und kann innerhalb der ersten Stunden nach der Einnahme von Mexiletin die Gabe von Aktivkohle umfassen, um die Absorption zu verringern.

Die intravenöse Verabreichung von Atropin oder Ipratropiumbromid wird empfohlen.
Benzodiazepine haben eine schützende Wirkung vor Krämpfen, die durch Mexiletin ausgelöst werden können.

Eine Ansäuerung des Urins verbessert die Ausscheidung von Mexiletin.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, Antiarrhythmika, Klasse Ib,
ATC-Code: C01BB02

Wirkmechanismus

Mexiletin ist ein Lokalanästhetikum und Antiarrhythmikum mit einer ähnlichen Struktur wie Lidocain. Mexiletin ist wirksam bei der Unterdrückung induzierter ventrikulärer Arrhythmien. Mexiletin, ähnlich wie Lidocain, hemmt den Natrium-Einwärtsstrom und reduziert so die Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotentials, Phase 0. Mexiletin verkürzt die effektive Refraktärzeit (ERP) in Purkinje-Fasern. Der Rückgang der ERP ist geringer als der Rückgang der Aktionspotentialdauer (APD), was zu einem Anstieg des ERP/APD-Verhältnisses führt.
Pharmakodynamische Wirkungen
Mexiletin verändert die Reizleitungsgeschwindigkeit normalerweise nicht, kann jedoch bei Patienten mit bereits bestehenden Reizleitungsstörungen die Reizleitung verlangsamen. Bei Patienten mit vorbestehendem Sick-Sinus-Syndrom führt Mexiletin zu einer stärkeren Senkung der Sinusfrequenz und/oder einer Verlängerung der Erholungszeit des Sinusknotens. Das Arzneimittel hat keine signifikanten Auswirkungen auf das Ruhemembranpotential oder die Automatizität des Sinusknotens, die Funktion des linken Ventrikels, den systolischen arteriellen Blutdruck, die atrioventrikuläre (AV) Leitungsgeschwindigkeit oder das QRS- oder QT-Intervall.

Hämodynamische Studien mit oralem Mexiletin bei Patienten mit normaler oder abnormaler Myokardfunktion haben gezeigt, dass das Arzneimittel normalerweise nur geringe Auswirkungen auf das Herzzeitvolumen, den pulmonalkapillären Verschlussdruck, den linksventrikulären enddiastolischen Druck, den pulmonaldiastolischen Druck, den Blutdruck oder die Herzfrequenz hat.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass Antiarrhythmika der Klasse I die Überlebensrate von Patienten mit ventrikulären Arrhythmien verbessern.

Bei Patienten mit vorbestehenden Reizleitungsstörungen wurden gelegentlich eine Senkung der Sinusfrequenz, eine Verlängerung der Erholungszeit des Sinusknotens, eine verringerte Reizleitungsgeschwindigkeit und eine verlängerte effektive Refraktärzeit des intraventrikulären Reizleitungssystems beobachtet.

Die antiarrhythmische Wirkung von Mexiletin wurde in kontrollierten Vergleichsstudien nachgewiesen.
In randomisierten, placebokontrollierten Studien wurden unterschiedliche Mexiletin-Dosierungen (Formulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung 200–400 mg alle 8 Stunden und Formulierung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung 360 mg alle 12 Stunden) untersucht. Die primären Endpunkte waren das Auftreten häufiger oder komplexer Herzrhythmusstörungen, das Auftreten häufiger oder komplexer Herzrhythmusstörungen oder der Tod und das Auftreten von Serien mit drei oder mehr vorzeitigen ventrikulären Komplexen (PVC). Die Behandlung mit Mexiletin führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verringerung der ventrikulären Extrasystolen, der ventrikulären Couplets sowie von Episoden nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardien. Eine Nachuntersuchung nach 1, 4 und 12 Monaten ergab, dass etwa 30 % der an den Studien teilnehmenden Patienten eine um 70 % größere PVC-Reduktion aufwiesen. 40 % der Patienten brachen die Studien aufgrund von Nebenwirkungen ab.

In randomisierten, aktiv kontrollierten Studien zeigte Mexiletin bei Patienten mit arzneimittelresistenten ventrikulären Arrhythmien eine ähnliche Wirksamkeit wie Chinidin, Procainamid und Disopyramid. Elektrokardiographische Intervalle und Langzeit-EKG (Holter)-Aufzeichnungen wurden 3–31 Monate lang überwacht. Bei Patienten, die auf die Behandlung mit Mexiletin ansprachen, war die Häufigkeit ventrikulärer Extrasystolen um mindestens 55–70 % und die von ventrikuläre tachykardie um 72 % reduziert.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zunmyro bei Kindern und Jugendlichen im Alter zwischen 0 und 18 Jahren wurden bisher nicht nachgewiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Mexiletin wird leicht aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert. Plasma-Spitzenkonzentrationen nach oraler Anwendung treten innerhalb von 2 bis 4 Stunden auf. Die systemische Bioverfügbarkeit von Mexiletin beträgt ca. 90 %.

Der therapeutische Bereich liegt bei etwa 0,5 bis 2,0 µg/ml.

Die Pharmakokinetik von Mexiletin wird durch die Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Es ist jedoch ratsam, Mexiletin nach dem Essen einzunehmen, um das Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen zu verringern.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen ist groß (5 bis 10 l/kg) und spiegelt die ausgedehnte Verteilung des Medikaments in die Gewebe wider.

Die Bindung an Plasmaproteine wird auf etwa 55 bis 70 % geschätzt.

Mexiletin passiert die Plazentaschranke und diffundiert in die Muttermilch.

Biotransformation

Mexiletin wird hauptsächlich (90 %) in der Leber metabolisiert, wobei der primäre Weg der CYP2D6- Metabolismus ist, obwohl es auch ein Substrat für CYP1A2 ist. Der metabolische Abbau erfolgt über verschiedene Wege, darunter aromatische und aliphatische Hydroxylierung, Dealkylierung, Desaminierung und N-Oxidation. Mexiletin-Metaboliten werden einer weiteren Konjugation mit Glucuronsäure unterzogen (Phase-II-Metabolismus), wobei die Hauptmetaboliten p-Hydroxymexiletin, Hydroxymethylmexiletin und N-Hydroxymexiletin sind. Die therapeutische Aktivität ist auf die Ausgangsverbindung zurückzuführen.

Die Pharmakokinetik von Mexiletin zeichnet sich durch eine deutlich geringere Gesamt- und renale Clearance aus, was bei langsamen CYP2D6-Metabolisierern im Vergleich zu schnellen Metabolisierern zu einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit, einer höheren Exposition und einem geringeren Verteilungsvolumen führt.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 5–15 Stunden. Die Ausscheidung von Mexiletin erfolgt im Wesentlichen in metabolisierter Form über die Niere (90 % der Dosis, davon 10 % als unverändertes Mexiletin).

Die renale Clearance variiert mit dem pH-Wert des Urins, aber es ist unwahrscheinlich, dass dies eine klinische Bedeutung hat.

Linearität/Nicht-Linearität

Ein linearer Zusammenhang zwischen der Mexiletin-Dosis und der Plasmakonzentration wurde im Dosisbereich von 50 bis 600 mg beobachtet.

Besondere Patientengruppen

Eine Leberfunktionsstörung verlängert die Eliminationshalbwertszeit von Mexiletin. Bei acht Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Lebererkrankung betrug die mittlere Halbwertszeit etwa 25 Stunden.

In Übereinstimmung mit der begrenzten renalen Elimination von Mexiletin wurden bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nur geringe Veränderungen der Halbwertszeit festgestellt. Bei acht Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 10 ml/min betrug die mittlere Plasma-Eliminationshalbwertszeit 15,7 Stunden; bei sieben Patienten mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 11 und 40 ml/min betrug die mittlere Halbwertszeit 13,4 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die wichtigsten beobachteten Wirkungen bei Ratten und/oder Hunden waren Erbrechen, Durchfall, Tremor, Ataxie, Krämpfe und Tachykardie. Die klinische Relevanz dieser Wirkungen ist jedoch unklar.

Die Studien bei Ratten zum karzinogenen Potential waren negativ, sie wurden jedoch nicht nach heutigen Standards durchgeführt und ihre klinische Relevanz ist von daher unklar.

Das negative genotoxische Potential weist nicht auf ein erhöhtes karzinogenes Risiko durch die Behandlung mit Mexiletin hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zunmyro 50 mg Hartkapseln

Kapselinhalt:
Maisstärke
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E572)

Kapselhülle:
Titandioxid (E171)
Gelatine (E441)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackung.

Packungsgröße: 100 Hartkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Clinigen Healthcare B.V.
Schiphol Boulevard 359, WTC Schiphol Airport, D Tower 11th floor
1118BJ Schiphol
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7021614.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Zustelldatum

10. STAND DER INFORMATION

...

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig