Anlage 4

zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 7021616.00.00

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zunmyro 200 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Zunmyro 200 mg Hartkapseln
Jede Kapsel enthält 200 mg Mexiletinhydrochlorid, entsprechend 166,20 mg Mexiletin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Zunmyro 200 mg Hartkapseln
Undurchsichtige Hartgelatinekapseln mit weißem Kapselboden und weißer Kapselkappe („Größe 1“ mit einer Gesamtlänge von ca. 19,4 mm).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Mexiletin ist bei Erwachsenen zur Behandlung von dokumentierten ventrikulären Arrhythmien angezeigt, die nach Einschätzung der Ärztin/des Arztes als lebensbedrohlich gelten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung mit Mexiletin sollte von einer/-m Fachärztin/Facharzt mit Erfahrung in der Behandlung von Herzrhythmusstörungen eingeleitet und überwacht werden.
Die optimale Dosierung sollte individuell basierend auf dem Ansprechen und der Verträglichkeit der Patientin/des Patienten festgelegt werden.

Erwachsene

Bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine schnelle Kontrolle der ventrikulären Arrhythmie erforderlich ist, kann eine Aufsättigungsdosis von 400 mg verabreicht werden. Es wird empfohlen, zwischen der Initialdosis 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 wurden bisher nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Menschen

Bei älteren patienten mit normaler Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei leicht- oder mittelschwerer Nierenschädigung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine klinischen Daten zur Anwendung bei Patientinnen und Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) vor. Daher sollte Mexiletin bei diesen Patientinnen und Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2)

Leberfunktionsstörung

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

Langsame CYP2D6-Metabolisierer

Der primäre Eliminationspfad von Mexiletin erfolgt über das Enzym CYP2D6. Es besteht Potenzial für erhöhte Plasmaspiegel bei CYP2D6 langsamen Metabolisierern (etwa 7 % der europäischen Bevölkerung). Bei diesen Patientinnen und Patienten wird empfohlen, zwischen Dosiserhöhungen mindestens eine Woche zu warten (siehe Abschnitt 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.
Es wird empfohlen, Zunmyro zusammen mit Nahrung einzunehmen, um gastrointestinale Nebenwirkungen zu minimieren.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Mexiletinhydrochlorid oder gegen Lokalanästhetika vom Amide-Typ
- Hypersensitivität oder Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder 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

Mexiletin ist ein Klasse-I-Antiarrhythmikum und sollte ausschließlich bei lebensbedrohlichen ventrikulären Arrhythmien eingesetzt werden. Bei Patientinnen und Patienten nach einem Herzinfarkt mit ventrikulären Frühtakten (PVCs) oder bei Patientinnen und Patienten ohne lebensbedrohliche Arrhythmien liegen keine überzeugenden Belege vor, dass Mexiletin das Überleben verbessert. Nutzen und Risiko müssen individuell und sorgfältig abgewogen werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die das QT-Intervall verlängern, kann zu ventrikulären Arrhythmien und einem erhöhten Risiko plötzlichen Todes führen und sollte daher vermieden werden.

Kongestive Herzinsuffizienz (CHF) oder Hypotonie

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

Erregungsleitungsstörungen

Mexiletin sollte bei Patientinnen und Patienten mit Hypotonie oder Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da es die Kontraktilität des Myokards beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 4.3). Wenn ein ventrikulärer Schrittmacher in Betrieb ist, können Patientinnen und Patienten mit AV-Block 2. oder 3. Grades bei kontinuierlicher Überwachung mit Mexiletin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Blutdyskrasien

Leukopenie und Thrombozytopenie wurden in klinischen Studien berichtet. Es wird empfohlen, bei Patientinnen und 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 Patientinnen und 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 kutane Hautausschläge, Fieber, Lymphknotenschwellungen, Hepatitis, hämatologische Auffälligkeiten mit Eosinophilie und atypischen Lymphozyten sowie ggf. 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 bei 1 von 100 bis 1 von 10.000 behandelten Patientinnen und 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 Patientinnen und Patienten mit geringer Aktivität des CYP2D6-Stoffwechsels oder bei Patientinnen und 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 Patientinnen und Patienten gut vertragen wird.

Rauchen

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

Patientinnen und Patienten mit Lebererkrankungen

Mexiletin sollte bei Patientinnen und 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 wurden schwere Leberschäden, einschließlich Lebernekrose, beobachtet. Bei Patientinnen und 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 erhöhen. Vermeiden Sie daher begleitende Therapien oder Ernährungsmaßnahmen, die den pH-Wert des Urins wesentlich verändern, während Sie Mexiletin einnehmen.

Krampfanfälle

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

Berufliche Risiken

Mexiletin kann das zentrale Nervensystem beeinträchtigen. Patientinnen und Patienten sollten auf die Gefahr hingewiesen werden, Aktivitäten zu vermeiden, die geistige Wachsamkeit, Urteilsvermögen oder körperliche Koordination erfordern, wenn diese Wirkungen auftreten.

Elektrolytungleichgewicht

Bei Patientinnen und Patienten mit Kaliumstörungen 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 jeder Patientin/jedem Patienten eine Elektrolytuntersuchung durchgeführt werden.

Zunmyro 200 mg Hartkapseln enthalten Natrium.
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

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.

Die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin und anderen Antiarrhythmika 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 oder verringern können und entsprechend die Plasmakonzentrationen von Mexiletin beeinflussen.

Die gleichzeitige Einnahme von Mexiletin mit CYP1A2-Inhibitoren wie Ciprofloxacin, Fluvoxamin und Propafenon oder mit CYP2D6-Inhibitoren wie Propafenon und Chinidin kann die Exposition gegenüber Mexiletin erheblich erhöhen. Dies führt zu einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen.

Die gleichzeitige Einnahme von Mexiletin mit CYP1A2-Induktoren wie Omeprazol oder CYP2D6-Induktoren kann die Clearance und Ausscheidungsrate von Mexiletin erhöhen. Dies geschieht aufgrund eines gesteigerten hepatischen Metabolismus, 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 Patientinnen und Patienten, die mit dem Rauchen aufhören, muss die Mexiletin-Dosis möglicherweise angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wirkung anderer Arzneimittel auf Mexiletin

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 Patientinnen und 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

Mexiletin kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

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
Immundefektsyndrome					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
Ohr- und Gehörgangserkrankungen		Schwindel, Tinnitus				
Herzerkrankungen		Tachykardie, Herzklopfen, Angina pectoris, 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

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)
Leber- und Gallenerkrankungen				Anormale Leberfunktion	durch Arzneimittel induzierte Leberschädigung, Lebererkrankung, Hepatitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne, Hautausschlag	Trockene Haut, Alopezie			
Myotonischen und Bindegewebserkrankungen		Schmerzen in den Extremitäten	Arthralgie			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Asthenie, Brustbeschwerden, Unwohlsein, Ataxie				
Untersuchungen			Abnorme Leberfunktionstests			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brust			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 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 intrazellulären Natriumstrom und reduziert so die Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotentials, Phase 0. Mexiletin verkürzt die effektive Refraktärzeit (ERP) in Purkinje-Fasern. Der Rückgang des 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 Patientinnen und Patienten mit bereits bestehenden Reizleitungsstörungen die Reizleitung verlangsamen. Bei Patientinnen und 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 die QRS- oder QT-Intervalle.

Hämodynamische Studien mit oralem Mexiletin bei Patientinnen und 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 Überlebenschancen von Patientinnen und Patienten mit ventrikulären Arrhythmien verbessern.

Bei Patientinnen und 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 gepaarten Schläge und der Episoden nicht anhaltender ventrikulärer Tachykardie. Eine Nachuntersuchung nach 1, 4 und 12 Monaten ergab, dass etwa 30 % der an den Studien teilnehmenden Patientinnen und Patienten eine um 70 % größere PVC-Reduktion aufwiesen. 40 % der Patientinnen und Patienten brachen die Studien aufgrund von Nebenwirkungen ab.

In randomisierten, aktiv kontrollierten Studien zeigte Mexiletin bei Patientinnen und Patienten mit ventrikulären Arrhythmien aufgrund einer Arzneimittelresistenz eine ähnliche Wirksamkeit wie Chinidin, Procainamid und Disopyramid. Elektrokardiographische Intervalle und Holter-Aufzeichnungen wurden 3–31 Monate lang überwacht. Bei Patientinnen und Patienten, die auf die Behandlung mit Mexiletin ansprachen, war die ventrikuläre Extrasystolenfrequenz um mindestens 55–70 % und die VT um 72 % unterdrückt.

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 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 Patientinnen und Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Lebererkrankung betrug die mittlere Halbwertszeit etwa 25 Stunden.

In Übereinstimmung mit der begrenzten renalen Elimination von Mexiletin wurden bei Patientinnen und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nur geringe Veränderungen der Halbwertszeit festgestellt. Bei acht Patientinnen und Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von weniger als 10 ml/min betrug die mittlere Plasma-Eliminationshalbwertszeit 15,7 Stunden; bei sieben Patientinnen und 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 200 mg Hartkapseln

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

Kapselhülle:
Indigocarmin (E132)
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)

7021616.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Zustelldatum

10. STAND DER INFORMATION

...

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig