

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Dopital 50 mg kovat kapselit
Dopital 100 mg kovat kapselit
Dopital 200 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Dopital 50 mg kovat kapselit

Kukin 50 milligramman kova kapseli sisältää 50 mg meksiletiinihydrokloridia vastaten 41,55 mg meksiletiiniä.

Dopital 100 mg kovat kapselit

Kukin 100 milligramman kova kapseli sisältää 100 mg meksiletiinihydrokloridia vastaten 83,10 mg meksiletiiniä.

Dopital 200 mg kovat kapselit

Kukin 200 milligramman kova kapseli sisältää 200 mg meksiletiinihydrokloridia vastaten 166,20 mg meksiletiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapselit, kovat

Dopital 50 mg kovat kapselit

Läpinäkymättömät kovat gelatiinikapselit, joissa on valkoinen runko-osa ja valkoinen kansiosa ("koko 4", kokonaispituus suljettuna noin 14,3 mm).

Dopital 100 mg kovat kapselit

Läpinäkymättömät kovat gelatiinikapselit, joissa on valkoinen runko-osa ja vaaleansininen kansiosa ("koko 3", kokonaispituus suljettuna noin 15,9 mm).

Dopital 200 mg kovat kapselit

Läpinäkymättömät kovat gelatiinikapselit, joissa on vaaleansininen runko-osa ja vaaleansininen kansiosa ("koko 1", kokonaispituus suljettuna noin 19,4 mm).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Meksiletiini on tarkoitettu hoidoksi aikuisten varmistettuihin kammioperäisiin rytmihäiriöihin, jotka ovat lääkärin arvion perusteella hengenvaarallisia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Meksiletiinihoidon aloittaa ja sitä seuraa erikoislääkäri, jolla on kokemusta sydämen rytmihäiriöiden hoitamisesta.

Optimaalinen annos on määritettävä potilaskohtaisesti potilaan vasteen ja toleranssin mukaan.

Aikuiset

Potilaille, joiden kammioeräinen rytmihäiriö on saatava nopeasti hallintaan, voidaan antaa 400 milligramman latausannos. Latausannoksen ja sitä seuraavan ylläpitohoidon aloittamisen välissä suositellaan pitämään vähintään kahden tunnin tauko.

Potilaan EKG:tä ja verenpainetta on seurattava hoidon aloittamisen aikana.

Suosittelun ylläpitoannos on 150–300 milligrammaa kolmesti päivässä. Suurin yhdellä kertaa otettava annos on 300 milligrammaa.

Annosta voidaan tarvittaessa säätää 50 tai 100 milligramman välein. Annoksen muuttamisen jälkeen on suositeltavaa pitää vähintään kaksi tai kolme päivää väliä ennen seuraavaa muutosta.

Suurin suositeltu annos on 1200 milligrammaa vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

Dopital kovien kapselien turvallisuutta ja tehoa 0–18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa, jos munuaiset toimivat normaalisti.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole välttämätöntä lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min) sairastavien potilaiden hoitamisesta meksiletiinillä ei ole kliinistä kokemusta, ja siksi sitä ei pidä käyttää näille potilaille (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kohdalla suositellaan noudattamaan varovaisuutta plasma-altistuksen mahdollisen lisääntymisen takia. Näillä potilailla suositellaan pitämään annoksen suurentamisen jälkeen vähintään kaksi viikkoa väliä ennen seuraavaa annoksen suurentamista. Meksiletiiniä ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Hitaat CYP2D6-metaboloijat

Meksiletiinin pääasiallinen eliminoitumisreitti on CYP2D6-entsyymien kautta. Hitailta CYP2D6-metaboloijilla (7 prosenttia Euroopan väestöstä) pitoisuus plasmassa voi lisääntyä. Näillä potilailla on annoksen suurentamisen jälkeen pidettävä vähintään viikko väliä ennen seuraavaa lisäystä. (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Antotapa

Suun kautta. Kapselit niellä kokonaisina pureskelematta, riittävän nestemäärän kera suun ja nielun paikallisärsytyksen välttämiseksi ja mieluiten potilaan ollessa pystyasennossa.

Dopital kovat kapselit on hyvä ottaa ruuan kanssa ruuansulatuskanavaan kohdistuvien haittavaikutusten minimoimiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys meksiletiinihydrokloridille tai amidityyppisille puudutteille
- Yliherkkyys kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

- Sinussolmukkeen toimintahäiriö (ellei potilaalla ole tahdistinta)
- Vaikeat AV-johtumishäiriöt (ellei potilaalla ole tahdistinta)
- Vaikea sydämen vajaatoiminta; vasemman kammion heikentynyt ejektiofraktio (< 35 %); sydänperäinen sokki
- Perinnöllinen pitkä QT-oireyhtymä (muu kuin tyypin 3)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sydämen rytmihäiriöitä aiheuttavat vaikutukset

Meksiletiini voi aiheuttaa rytmihäiriöitä sydäninfarktin jälkeen potilailla, joilla on kammioisälyönitejä, eikä ole näyttöä siitä, että ryhmän I rytmihäiriölääkkeet lisäävät henkiinjäämistä potilailla, joilla ei ole henkeä uhkaavia rytmihäiriöitä. Siksi meksiletiiniä saa käyttää vain potilaille, joilla on henkeä uhkaava kammioeräinen rytmihäiriö.

QT-väliä pidentävien lääkkeiden samanaikaista antamista on vältettävä, sillä se voi aiheuttaa kammioeräisen rytmihäiriön ja lisätä äkkikuoleman riskiä.

Sydämen kongestiivinen vajaatoiminta (CHF) tai hypotensio

Meksiletiiniä on käytettävä varoen potilaille, joilla on hypotensio tai sydämen kongestiivinen vajaatoiminta, koska lääke voi heikentää sydänlihaksen supistumiskykyä.

Johtumishäiriöt

On noudatettava varovaisuutta, jos meksiletiiniä käytetään potilaille, joilla on ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos tai kammionsisäinen johtumishäiriö (ks. kohta 4.3.) Jos toisen tai kolmannen asteen eteis-kammiokatkosta sairastavalla potilaalla on toimiva kammioahdistin, meksiletiiniä voidaan käyttää jatkuvassa valvonnassa.

Veridyskrasiat

Kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu leukopeniaa ja trombosytopeniaa. Meksiletiiniä saavien potilaiden huolellinen hematologinen seuranta on tarpeen. Ennen hoidon aloittamista on selvitettävä potilaan verenkuvaa, myös valkosolujen erittelylaskenta ja verihiutale määrä. Jos verenkuvassa havaitaan merkittäviä muutoksia, potilaan tila on arvioitava huolellisesti ja meksiletiinin käyttö on tarvittaessa lopetettava. Veriarvot palautuvat yleensä normaaleiksi kuukauden kuluessa hoidon lopettamisesta.

Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)

DRESS on oireyhtymä, jonka oireita ovat vakavat ihoreaktiot, kuume, lymfadenopatia, hepatiitti, hematologiset poikkeavuudet (eosinofilia, atyyppiset lymfosyytit) ja joka voi levitä muihin sisäelimiin. Oireyhtymä kehittyy vähitellen lääkkeen aloittamisen jälkeen, tyypillisesti 1–8 viikon kuluessa. Vakavien systeemisten oireiden takia oireyhtymään sairastuneiden kuolleisuus on noin 10 prosenttia. DRESS-oireyhtymää on ilmoitettu 1:100-1:10 000 hoidetulla potilaalla.

Useiden eri lääkeaineiden, myös meksiletiinin, on todettu mahdollisesti aiheuttavan DRESS-oireyhtymää. Meksiletiiniä ei saa antaa potilaille, joilla on todettu yliherkkyys meksiletiinille, jollekin tämän valmisteen apuaineelle tai jollekin paikallispuudutteelle.

CYP2D6-polymorfismi

CYP2D6-polymorfismi saattaa vaikuttaa meksiletiinin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2). Plasman suuria meksiletiinipitoisuuksia saatetaan havaita potilailla, jotka ovat hitaita CYP2D6-metabolojia tai potilailla, jotka käyttävät CYP2D6-entsyymiä estäviä lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5). Mahdollisesti

tarpeellinen annoksen lisäys suositellaan tehtäväksi aikaisintaan 7 päivän kuluttua sen varmistamiseksi, että saavutetaan vakaan tilan pitoisuus ja että meksiletiini on hyvin siedetty.

Tupakointi

Tupakointi vaikuttaa meksiletiinin farmakokinetiikkaan. Meksiletiiniannosta saatetaan joutua suurentamaan, jos potilas aloittaa tupakoinnin, tai pienentämään, jos potilas lopettaa tupakoinnin (ks. kohta 4.5).

Potilaat, joilla on maksasairaus

Meksiletiiniä on käytettävä varoen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan toimintahäiriö. Meksiletiiniä ei saa käyttää potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.

Maksavaurio

Meksiletiinihoidon yhteydessä on raportoitu maksan toimintahäiriöitä ja harvinaisina tapauksina vakavia maksavaurioita, kuten maksanekroosia. Potilaan tilan huolellinen arviointi on tarpeen, jos hänellä on ollut poikkeavia maksa-arvoja tai hänellä on maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita. Jos maksaentsyymien havaitaan olevan jatkuvasti koholla tai nousevan, on harkittava hoidon lopettamista.

Virtsan pH-arvo

Koska virtsan happamuuden kasvu lisää merkittävästi meksiletiinin erittymistä munuaisten kautta, meksiletiinihoidon aikana tulee välttää virtsan pH:ta merkittävästi muuttavaa samanaikaista lääkitystä tai ruokavaliota.

Kouristuskohotukset

Meksiletiinikapseleita tulee käyttää varoen potilaille, joilla on ollut kouristuskohotuksia.

Työskentelyyn liittyvät riskit

Meksiletiini vaikuttaa keskushermostoon. Potilaita on varoitettava ryhtymästä tällaisten vaikutusten esiintyessä mihinkään henkistä vireyttä, harkintakykyä tai fyysisistä koordinaatiota vaativaan toimintaan.

Elektrolyyttihäiriöt

Rytmihäiriölääkkeet eivät välttämättä tehoa potilailla, joilla on kaliumtasapainon häiriöitä. Kaliumtasapainon häiriöt on siksi hoidettava osana kammiooperäisen rytmihäiriön hoitoa. Kaikkien potilaiden elektrolyyttitasoa on arvioitava sekä ennen meksiletiinihoidon aloittamista että sen aikana.

Dopital 100 mg kovat kapselit ja Dopital 200 mg kovat kapselit sisältävät natriumia.

Tämä lääkkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapselia kohti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Meksiletiinin käyttö samanaikaisesti sellaisten rytmihäiriölääkkeiden kanssa, jotka voivat pidentää QT-aikaa (esimerkiksi ryhmä Ia: kinidiini, prokaiiniamidi, disopyramidi, aimaliini; ryhmä Ic: enkainidi, flekainidi, propafenoni, morisitsiini; ryhmä III: amiodaroni, sotaloli, ibutilidi, dofetilidi, dronedaroni, vernakalanti) lisää mahdollisesti hengenvaarallisen kääntyvien kärkien takykardian riskiä.

Jos meksiletiiniä ja jotakin toista rytmihäiriölääkettä annetaan samanaikaisesti, on odotettavissa lisääntynyt vaikutus johtumiseen ja sydänlihaksen supistuvuuteen.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset meksiletiiniin

Mahan tyhjenemistä hidastavat lääkevalmisteet, kuten opioidit, antasidit ja atropiini, saattavat viivyttaa meksiletiinin imeytymistä. Vastaavasti mahan tyhjenemistä nopeuttavat lääkkeet, kuten metoklopramidi, voivat nopeuttaa meksiletiinin huippupitoisuuden saavuttamista plasmassa ja suurentaa huippupitoisuuksia.

Lääkkeet, jotka muuttavat virtsan pH-arvoa merkittävästi happamammaksi tai emäksisemmäksi, voivat voimistaa tai vastaavasti heikentää lääkkeen erittymistä, mikä puolestaan vaikuttaa meksiletiinin pitoisuuteen plasmassa.

Meksiletiiniin ja CYP1A2:n estäjien (esim. siprofloksasiini, fluvoksamiini ja propafenoni) tai CYP2D6:n estäjien (esim. propafenoni ja kinidiini) samanaikainen käyttö lisää merkittävästi meksiletiiniin liitusta ja siten myös meksiletiinin aiheuttamien haittavaikutusten riskiä.

Meksiletiiniin ja CYP1A2:n induktorien (esim. omepratsoli) tai CYP2D6:n induktorien samanaikainen käyttö saattaa lisätä meksiletiinin puhdistuma- ja eliminaationopeutta johtuen lisääntyneestä metaboloitumisesta maksassa, mikä pienentää pitoisuuksia plasmassa ja lyhentää meksiletiinin puoliintumisaikaa.

Tupakointi voi lisätä meksiletiinin kokonaispuhdistumaa. Meksiletiiniannosta voidaan joutua muuttamaan tupakoijille ja potilaille, jotka lopettavat tupakanpolton (ks. kohta 4.4).

Meksiletiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Meksiletiiniin samanaikaiseen käyttöön CYP1A2:n kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden (kuten teofylliini, kofeiini, lidokaiini tai titsanidiini) kanssa saattaa liittyä samanaikaisen lääkkeen suurentuneita pitoisuuksia plasmassa, mikä voi suurentaa tai pidentää terapeuttista tehoa ja/tai haittavaikutuksia, erityisesti jos meksiletiiniä annetaan samanaikaisesti sellaisten CYP1A2:n substraattien kanssa, joilla on kapea terapeuttinen leveys (esimerkiksi teofylliini ja titsanidiini). CYP1A2:n substraattien pitoisuuksia veressä on seurattava.

Meksiletiini voi vähentää kofeiinin puhdistumaa. Kofeiinin lisääntyneet pitoisuudet, joita esiintyy meksiletiinin samanaikaisen käytön yhteydessä, voivat olla haitallisia potilaille, joilla on sydämen rytmihäiriö.

Meksiletiinillä voi olla yhteisvaikutuksia OCT2-proteiinin kuljettamien lääkkeiden (kuten metformiinin ja dofetilidin) kanssa. Siksi OCT2:n substraattien pitoisuuksia veressä on seurattava. OCT2:n substraatin annoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Meksiletiiniin ja varfariinin samanaikainen käyttö voi lisätä verenvuotoriskiä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja meksiletiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Suppeat kliiniset tiedot meksiletiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla osoittavat, että meksiletiini läpäisee istukan ja saavuttaa sikiön. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi meksiletiinin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Meksileitiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Meksileitiinin vaikutuksista vastasyntyneisiin/vauvoihin ei ole riittävästi tietoja. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai keskeytetäänkö/lopetetaanko meksileitiinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Meksileitiinin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Meksileitiinillä tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ajokyky ja koneiden käyttökyky saattaa olla heikentynyt meksileitiinihoidon aikana.

Samanaikainen alkoholinkäyttö voi heikentää ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä entisestään.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinluokka	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$–$< 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$–$< 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$–$< 1/1\ 000$)	Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)	Tuntematon: (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos				neutropenia, agranulosytoosi		leukopenia, trombosytopenia
Immuunijärjestelmä					lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS)	lupuksen kaltainen oireyhtymä, eksfoliatiivinen dermatiitti, Stevens-Johnsonin oireyhtymä
Psyykkiset häiriöt	unettomuus	uneliaisuus				hallusinaatiot, sekavuus
Hermosto	pyörrytys, vapina,	päänsärky, tuntohäiriöt, näön hämärtyminen, tunnottomuus	kouristuskohtaus, puhehäiriöt, muistinmenetyt, tajunnan menetyt			kaksoiskuvat, makuhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin		huimaus, korvien soiminen				
Sydän		takykardia, sydämentykytys, rasitusrintakipu, eteisvärinä	bradykardia	sydämen vajaatoiminta		eteis-kammiokatkos
Verisuonisto		punoitus, hypotensio				verenkiertokollapsi, kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			hikka			keuhkofibroosi
Ruoansulatuselimistö	vatsakipu, dyspepsia	pahoinvointi, ummetus, suun kuivuminen				ripuli, oksentelu, ruokatorven haavaumat ja puhkeama

Einluokka	Hyvin yleinen (≥1/10)	Yleinen (≥1/100–<1/10)	Melko harvinainen (≥1/1 000–<1/10 000)	Harvinainen (≥1/10 000–<1/1 000 000)	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Tuntematon: (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Maksa ja sappi				epänormaali maksan toiminta	lääkeaineen aiheuttama maksavaurio, maksan häiriö, hepatiitti	
Iho ja ihonalainen kudosis		akne, ihottuma	ihon kuivuus, hiustenlähtö			
Luusto, lihakset ja sidekudos		raajakipu	nivelkipu			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		väsymys, voimattomuus, epämukava tunne rinnassa, huonovointisuus, ataksia				
Tutkimukset			poikkeavat maksa-arvot			
Sukupuolielimet ja rinnat			impotenssi			

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Pienintä kuolemaan johtavaa annosta ei tiedetä, mutta terve nuori aikuinen on menehtynyt otettuaan 4,40 gramman annoksen.

Yliannostuksen kliinisiä oireita ovat pahoinvointi, hypotensio, bradykardia, parestesia, vasemman puolen haarakatkos, sydänpysähdys, kouristukset ja kuolema.

Yliannostuksen hoito

Yliannostuksen hoito on tukihoidoa. Lääkehiltä voidaan antaa ensimmäisten tuntien aikana meksiletiin ottamisen jälkeen absorption vähentämiseksi.

Atropiinin tai ipratropiini-bromidin antamista laskimonsisäisesti suositellaan. Bentsodiatsepiinit auttavat suojaamaan meksiletiin aiheuttamilta kouristuksilta.

Virtsan happamoittaminen tehostaa meksiletiin eliminaatiota.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sydänlääkkeet, rytmihäiriölääkkeet, ryhmä Ib, ATC-koodi: C01BB02.

Vaikutusmekanismi

Meksiletiini on paikallispuudute, rytmihäiriölääke, rakenteeltaan lidokaiinin kaltainen. Meksiletiini tehoaa indusoituihin kammioperäisiin rytmihäiriöihin. Lidokaiinin tavoin meksiletiini estää natriumin sisäänvirtausta ja vähentää siten aktiopotentiaalin nousunopeutta (vaihe 0). Meksiletiini vähentää Purkinjen syiden absoluuttista refraktaariaikaa. Absoluuttinen refraktaariaika (ERP) lyhenee vähemmän kuin aktiopotentiaalin kesto (APD), jolloin ERP/APD-suhde kasvaa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Meksiletiini ei yleensä vaikuta johtumisnopeuteen, mutta se saattaa hidastaa johtumista potilailla, joilla on ennestään johtumishäiriöitä. Potilaille, joilla on ennestään sairas sinus -oireyhtymä, meksiletiini aiheuttaa voimakkaamman sinussykkeen laskun ja/tai sinussolmukkeen palautumisajan pidentymisen. Se ei vaikuta merkittävästi lepopotentiaaliin eikä sinussolmukkeen automaattisuuteen, vasemman kammion toimintaan, systoliseen valtimoverenpaineeseen, eteis-kammiojohtumisen nopeuteen eikä QRS- tai QT-aikaan.

Suun kautta annetun meksiletiinin hemodynaamisissa tutkimuksissa potilailla, joiden sydänlihaksen toiminta oli normaali tai poikkeava, on osoitettu, että lääkkeellä on yleensä vain vähäinen vaikutus sydämen minuuttitilavuuteen, keuhkokuhiussuonien kiilapaineeseen, vasemman kammion loppudistoliseen paineeseen, keuhkojen diastoliseen paineeseen, verenpaineeseen tai sydämen sykkeeseen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ryhmän I rytmihäiriölääkkeiden ei ole osoitettu lisäävän kammioperäisiä rytmihäiriötä sairastavien potilaiden eloonjäämistä.

Potilailla, joilla on ennestään johtumishäiriöitä, on toisinaan havaittu sinussykkeen laskua, sinussolmukkeen palautumisajan pidentymistä, johtumisajan hidastumista sekä kammionsisäisen johtumisjärjestelmän absoluuttisen refraktaariajan pidentymistä.

Meksiletiinin antiarytmisen vaikutus on osoitettu kontrolloiduissa vertailevissa tutkimuksissa. Satunnaistetuissa lumekontrolloiduissa tutkimuksissa on arvioitu erilaisia meksiletiiniannoksia (lääkeainetta nopeasti vapauttava valmistemuoto 200–400 mg q8h ja lääkeainetta hitaasti vapauttava valmistemuoto 360 mg q12h). Tutkimusten ensisijaisina päätetapahtumina olivat toistuvat tai kompleksiset sydämen rytmihäiriöt, toistuvat tai kompleksiset sydämen rytmihäiriöt tai kuolema sekä kolmen tai useamman kammiolisälyöntijakson (PVC) esiintyminen. Lumelääkkeeseen verrattuna meksiletiinihoito vähensi merkittävästi kammiolisälyönnejä, kaksittaissykintää sekä lyhytkestoista kammiotakykardiaa. Yhden, neljän ja 12 kuukauden kohdalla toteutetussa seurannassa todettiin, että noin 30 prosentilla tutkimuksiin osallistuneista potilaista kammiolisälyönnit vähenivät vähintään 70 prosenttia. Tutkimuksiin osallistuneista potilaista 40 % joutui jättämään tutkimuksen kesken haittavaikutusten takia.

Satunnaistetuissa aktiivisella vertailuaineella kontrolloiduissa tutkimuksissa meksiletiinin teho vastasi kinidiinin, prokaiinamidin ja disopyramidin tehoa potilailla, joilla oli lääkeresistentti kammioperäinen rytmihäiriö. EKG- ja Holter-seurainta tehtiin 3–31 kuukauden ajan. Meksiletiinihoitoon reagoineilla potilailla kammiolisälyöntien tiheys väheni vähintään 55–70 % ja kammiotakykardia väheni 72 %.

Pediatriset potilaat

Dopital koviein kapselien turvallisuutta ja tehoa 0–18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Meksiletiini imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta. Suun kautta otetun lääkkeen huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–4 tunnissa. Meksiletiinin systeeminen hyötyosuus on noin 90 %.

Terapeuttinen alue on noin 0,5–2,0 µg/ml.

Syöminen ei vaikuta meksiletiinin farmakokinetiikkaan. Meksiletiini kannattaa kuitenkin ottaa ruokailun jälkeen ruuansulatuskanavaan kohdistuvien haittavaikutusten vähentämiseksi.

Jakautuminen

Meksiletiinin jakautumistilavuus on suuri (5–10 l/kg) ja kuvastaa lääkkeen nopeaa jakautumista elimistön kudoksiin.

Proteiineihin sitoutuminen on noin 55–70 prosentin tasoa.

Meksiletiini läpäisee istukan ja erittyy rintamaitoon.

Biotransformaatio

Meksiletiini metaboloituu pääasiassa (90 %) maksassa ja ensisijaisesti CYP2D6-reitin kautta, mutta se on myös CYP1A2:n substraatti. Meksiletiinin hajoamisreittejä ovat aromaattinen ja alifaattinen hydroksylaatio, dealkylaatio, deaminaatio ja N-oksidaatio. Meksiletiinin metaboliitit konjugoituvat sitten glukuronihapon kanssa (vaiheen II aineenvaihdunta). Päämetaboliitit ovat p-hydroksimeksiletiini, hydroksimetyylimeksiletiini ja N-hydroksimeksiletiini. Terapeuttinen vaikutus johtuu kanta-aineesta.

Hitailla CYP2D6-metaboloijilla meksiletiinin farmakokinetiikalle on ominaista huomattavasti pienempi kokonais- ja munuaispuhdistuma, joka johtaa pidempään eliminaation puoliintumisaikaan, suurempaan altistumiseen ja pienempään jakautumistilavuuteen nopeisiin metaboloijiin verrattuna.

Eliminaatio

Eliminaation puoliintumisaika on 5–15 tuntia. Meksiletiinin erittyminen tapahtuu pääasiassa metaboliitteina munuaisten kautta (90 % annoksesta, mukaan luettuna 10 % muuttumattomana meksiletiininä).

Munuaispuhdistuma vaihtelee virtsan pH-arvosta riippuen, mutta tällä ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Meksiletiiniannoksen ja plasman meksiletiinipitoisuuden välillä on havaittu lineaarinen suhde 50–600 mg annosalueella.

Erityisryhmät

Heikentynyt maksan toiminta pidentää meksiletiinin eliminaation puoliintumisaikaa. Kahdeksalla potilaalla, joilla oli keskivaikea tai vaikea maksasairaus, keskimääräinen puoliintumisaika oli noin 25 tuntia.

Meksiletiini eliminoituu melko vähäisessä määrin munuaisten kautta. Puoliintumisajassa onkin havaittu vain vähäisiä muutoksia potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Kahdeksalla potilaalla, joiden kreatiinipuhdistuma oli alle 10 ml/min, plasman eliminaation puoliintumisaika oli

15,7 tuntia. Seitsemällä potilaalla, joiden kreatiniinipuhdistuma oli 11–40 ml/min, puoliintumisaika oli 13,4 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien ei-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotilla ja/tai koirilla havaitut pääasialliset vaikutukset olivat oksentelu, ripuli, vapina, ataksia, kouristukset ja takykardia. Näiden vaikutusten kliininen merkitys on kuitenkin epäselvä.

Rotilla tehtyjen karsinogeenista potentiaalia koskevien aikaisempien tutkimusten tulokset olivat negatiivisia, mutta nykyisten standardien mukaisia tutkimuksia ei ole tehty, joten käytettävissä olevien tulosten kliininen merkitys on epäselvä.

Negatiivinen genotoksinen potentiaali ei viittaa kohonneeseen karsinogeeniseen riskiin meksiletiinihoidossa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dopital 50 mg kovat kapselit

Kapselin sisältö:

Maissitärkkelys

Kolloidinen vedetön piidioksidi (E551)

Magnesiumstearaatti (E572)

Kapselin kuori:

Titaanidioksidi (E171)

Liivate (E441)

Dopital 100 mg kovat kapselit

Kapselin sisältö:

Maissitärkkelys

Kolloidinen vedetön piidioksidi (E551)

Magnesiumstearaatti (E572)

Kapselin kuori:

Indigotiini (E132)

Titaanidioksidi (E171)

Liivate (E441)

Dopital 200 mg kovat kapselit

Kapselin sisältö:

Maissitärkkelys

Kolloidinen vedetön piidioksidi (E551)

Magnesiumstearaatti (E572)

Kapselin kuori:

Indigotiini (E132)

Titaanidioksidi (E171)

Liivate (E441)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

PVC/PVDC/alumiiniläpipa inopakkaukset.

Pakkauskoko: 100 kovaa kapselia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Kööpenhamina NV
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Dopital 50 mg kovat kapselit: 39497
Dopital 100 mg kovat kapselit: 39498
Dopital 200 mg kovat kapselit: 39499

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:
}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.06.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Dopital 50 mg hårda kapslar
Dopital 100 mg hårda kapslar
Dopital 200 mg hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Dopital 50 mg hårda kapslar

En kapsel med 50 mg innehåller 50 mg mexiletinhydroklorid motsvarande 41,55 mg mexiletin.

Dopital 100 mg hårda kapslar

En kapsel med 100 mg innehåller 100 mg mexiletinhydroklorid motsvarande 83,10 mg mexiletin.

Dopital 200 mg hårda kapslar

En kapsel med 200 mg innehåller 200 mg mexiletinhydroklorid motsvarande 166,20 mg mexiletin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hårda kapslar

Dopital 50 mg hårda kapslar

Ogenomskinliga hårda gelatinkapslar med vit kropp och vit topp ("storlek 4" med en total stängd längd om ungefär 14,3 mm).

Dopital 100 mg hårda kapslar

Ogenomskinliga hårda gelatinkapslar med vit kropp och ljusblå topp ("storlek 3" med en total stängd längd om ungefär 15,9 mm).

Dopital 200 mg hårda kapslar

Ogenomskinliga hårda gelatinkapslar med ljusblå kropp och ljusblå topp ("storlek 1" med en total stängd längd om ungefär 19,4 mm).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mexiletin är indikerat hos vuxna för behandling av dokumenterade ventrikulära arytmier som läkare bedömt som livshotande.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandling med mexiletin ska initieras och övervakas av specialist med erfarenhet från behandling av hjärtarytmier.

Den optimala doseringen bör bestämmas individuellt baserat på patientens svar och tolerans.

Vuxna

Hos patienter där snabb kontroll av ventrikulär arythmi behövs kan en laddningsdos på 400 mg ges. Minst 2 timmar mellan laddningsdosen och den efterföljande underhållsdosen rekommenderas.

EKG och blodtryck bör övervakas under behandlingsstart.

En underhållsdos på 150-300 mg tre gånger dagligen rekommenderas. Den maximala singeldosen är 300 mg.

Vid behov kan dosen justeras i steg om 50 eller 100 mg. Minst två till tre dagar mellan dosjusteringar rekommenderas.

Den rekommenderade maxdosen är 1 200 mg per dag.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Dopital hos barn och ungdomar under 18 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter med normal njurfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Det finns ingen klinisk erfarenhet hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min), därför ska mexiletin inte användas till dessa patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Försiktighet rekommenderas hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion på grund av risken för högre plasmaexponering. För dessa patienter rekommenderas minst två veckor mellan doshöjningar. Mexiletin ska inte användas av patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Långsamma CYP2D6-metaboliserare

Den viktigaste elimineringsvägen för mexiletin är genom CYP2D6. Det finns en risk för ökade plasmanivåer hos personer som är långsamma CYP2D6-metaboliserare (7 % av den europeiska befolkningen). För dessa patienter rekommenderas minst en vecka mellan doshöjningar. (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Administreringssätt

Oral användning. Kapslarna ska sväljas hela utan att tuggas och med rikligt med vätska för att undvika lokal irritation i munnen och halsen och patienten ska helst vara i upprätt ställning. Det är lämpligt att ta Dopital hårda kapslar i samband med måltid för att minska besvär med gastrointestinala biverkningar.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot mexiletinhydroklorid eller lokalbedövningsmedel av amidtyp
- Överkänslighet mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Sjuka sinus-syndrom (om patienten inte har pacemaker)
- Svåra atrioventrikulära (AV) ledningsstörningar (om patienten inte har pacemaker)
- Svår hjärtsvikt (HF), minskad vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF) på mindre än 35 %, kardiogen chock
- Ärftligt långt QT-syndrom (LQTS) (annat än LQTS3)

4.4 Varningar och försiktighet

Proarytmiska effekter

Med tanke på mexiletins proarytmiska potential hos patienter som har haft hjärtinfarkt med för tidiga ventrikelkontraktioner och bristen på evidens för förbättrad överlevnad för antiarytmika av klass I hos patienter utan livshotande arytmier, bör användningen av mexiletin reserveras för patienter med livshotande ventrikulär arytmier.

Samtidig administrering av medel som förlänger QT-intervallet kan leda till ventrikulär arytmier och ökad risk för plötslig död och bör därför undvikas.

Hjärtsvikt (CHF) eller hypotoni

Mexiletin ska användas med försiktighet hos patienter med hypotoni eller kongestiv hjärtsvikt på grund av dess potential att minska myokardiell kontraktilitet.

Ledningsavvikelser

Försiktighet bör iaktas när mexiletin används hos patienter med första gradens AV-block eller intraventrikulära ledningsavvikelser (se avsnitt 4.3). Patienter som har en ventrikulär pacemaker och AV-block av andra eller tredje graden kan behandlas med mexiletin om de övervakas kontinuerligt.

Bloddyskrasi

Leukopeni och trombocytopeni har rapporterats i kliniska studier. Det rekommenderas noggrann hematologisk övervakning hos patienter som får mexiletin. Blodstatus, inklusive differentialräkning av vita blodkroppar och trombocytantal, bör utföras innan behandlingen inleds. Om betydande hematologiska förändringar observeras bör patienterna utvärderas noggrant och, om det är motiverat, ska behandlingen med mexiletin avbrytas. Blodvärdena återgick vanligtvis till det normala inom en månad efter avbrytandet.

Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)

DRESS är ett syndrom som kännetecknas av allvarliga hudruptioner, feber, lymfadenopati, hepatit, hematologiska avvikelser med eosinofili och atypiska lymfocyter och kan omfatta andra organ. Latensen mellan läkemedelsinitiering och sjukdomsdebut är förlängd, vanligtvis mellan en och åtta veckor. Allvarliga systemiska manifestationer står för 10 % dödlighet. Förekomsten av DRESS har rapporterats ligga mellan 1:100 och 1:10 000 behandlade patienter.

Flera läkemedel, inklusive mexiletin, har identifierats som möjliga orsaker. Mexiletin ska inte administreras till patienter med känd överkänslighet mot mexiletin eller något av hjälpämnen i denna produkt eller mot något lokalbedövningsmedel.

CYP2D6-polymorfism

CYP2D6-polymorfism kan påverka mexiletinets farmakokinetik (se avsnitt 5.2). Höga plasmanivåer av mexiletin kan observeras hos patienter som är långsamma CYP2D6-metaboliserare eller hos patienter som tar läkemedel som hämmar CYP2D6 (se avsnitt 4.5). Vid behov rekommenderas en dosökning efter en period på minst 7 dagar för att säkerställa att steady state-nivåer uppnås och att mexiletin tolereras väl.

Rökning

Rökning påverkar mexiletinets farmakokinetik. Mexiletindosen måste eventuellt ökas om patienten börjar röka och minskas om patienten slutar röka (se avsnitt 4.5).

Patienter med leversjukdom

Mexiletin ska användas med försiktighet av patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion. Mexiletin ska inte användas av patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Leversvikt

Avvikelser i leverfunktionen och sällsynta fall av allvarlig leversvikt, inklusive levernekros, har rapporterats i samband med behandling med mexiletin. Det rekommenderas att patienter hos vilka ett onormalt leverprov har påträffats, eller som har tecken eller symtom som tyder på leverdysfunktion, utvärderas noggrant. Om en ihållande eller förvärrad förhöjning av leverenzymerna upptäcks bör man överväga att avbryta behandlingen.

pH-värde i urinen

Eftersom den renala utsöndringen av mexiletin ökar kraftigt vid försurning av urinen, bör samtidig läkemedelsbehandling eller dietregimer som väsentligt ändrar pH-värdet i urinen undvikas under behandling med mexiletin.

Krampanfall

Mexiletinkapslar ska användas med försiktighet hos patienter med anamnes på krampanfall.

Arbetsrelaterade risker

Mexiletin påverkar det centrala nervsystemet (CNS) och patienter bör varnas för att delta i aktiviteter som kräver mental vakenhet, omdöme och fysisk koordination när dessa effekter uppstår.

Elektrolytstörningar

Antiarytmika kan vara ineffektiva hos patienter med kaliumstörningar. Därför bör eventuella kaliumstörningar korrigeras som en del av behandlingen av ventrikulär arytm. Elektrolytisk utvärdering bör göras innan och under behandling med mexiletin hos alla patienter.

Dopital 100 mg hårda kapslar och Dopital 200 mg hårda kapslar innehåller natrium.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Samtidig administrering av mexiletin och antiarytmika som kan förlänga QT-intervallet (till exempel: Klass Ia: kinidin, prokainamid, disopyramid, ajmalin; klass Ic: enkainid, flekainid, propafenon, moricizin; klass III: amiodaron, sotalol, ibutilid, dofetilid, dronedaron, vernakalant) ökar risken för potentiellt dödlig torsades de pointes.

Vid samtidig administrering av mexiletin och vissa andra antiarytmika kan man förvänta sig en ökad effekt på ledningsförmågan och den myokardiella kontraktiliteten.

Farmakokinetiska interaktioner

Effekt av andra läkemedel på mexiletin

Läkemedel som fördröjer magsäckstömningen, t.ex. opioider, antacida och atropin, kan fördröja absorptionen av mexiletin. På samma sätt kan läkemedel som påskyndar tömningen av magsäcken, t.ex. metoklopramid, minska tiden till toppkoncentration av mexiletin och öka toppkoncentrationen.

Läkemedel som påtagligt försurar eller alkaliserar urinen bör undvikas eftersom de kan öka eller minska (respektive) hastigheten för läkemedelsutsöndringen och på motsvarande sätt påverka plasmakoncentrationerna av mexiletin.

Samtidig administrering av mexiletin med CYP1A2-hämmare som ciprofloxacin, fluvoxamin och propafenon eller CYP2D6-hämmare som propafenon och kinidin ökar exponeringen av mexiletin signifikant, vilket leder till ökad risk för biverkningar.

Samtidig administrering av mexiletin med CYP1A2-inducerare som omeprazol eller CYP2D6-inducerare kan öka clearance och elimineringshastigheten av mexiletin på grund av en ökad hepatisk metabolism, vilket resulterar i minskade plasmakoncentrationer och halveringstid för mexiletin.

Cigarettökning kan öka total clearance av mexiletin. Mexiletin-dosen kan behöva justeras hos rökare och hos patienter som slutar röka (se avsnitt 4.4).

Effekt av mexiletin på andra läkemedel

Samtidig administrering av mexiletin med läkemedel som metaboliseras av CYP1A2, till exempel teofyllin, koffein, lidokain eller tizanidin, kan förknippas med förhöjda plasmakoncentrationer av det samtidiga läkemedlet, vilket kan öka eller förlänga den terapeutiska effekten och/eller biverkningarna, särskilt om mexiletin administreras tillsammans med CYP1A2-substrat med smalt terapeutiskt fönster, som teofyllin och tizanidin. CYP1A2-substratets blodnivåer bör övervakas.

Mexiletin kan minska clearance av koffein. Ökade koncentrationer av koffein som uppkommer vid samtidig administrering av mexiletin kan vara ett problem hos patienter med hjärtarytmier.

Mexiletin kan interagera med läkemedel som transporteras av OCT2, som metformin och dofetilid, och blodnivåerna av OCT2-substratet bör övervakas. Doseringen av OCT2-substratet kan behöva justeras.

Samtidig administrering av mexiletin och warfarin kan öka risken för blödning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsade data från användning av mexiletin hos gravida kvinnor. Begränsade kliniska data om användning av mexiletin hos gravida kvinnor visar att mexiletin passerar placenta och når fostret. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd är rekommendationen att undvika användning av mexiletin under graviditet.

Amning

Mexiletin utsöndras i bröstmjolk. Det finns otillräcklig information angående effekterna av mexiletin på nyfödda/spädbarn. Ett beslut måste fattas om att antingen avbryta amningen eller avbryta/avstå från mexiletinbehandling efter noggrant övervägande av fördelarna med amning för barnet respektive fördelarna med behandling för modern.

Fertilitet

Effekterna av mexiletin på fertilitet hos människor har inte studerats. Djurstudier med mexiletin tyder inte på skadliga effekter med avseende på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Förmågan att köra bil eller använda maskiner kan vara nedsatt hos patienter som behandlas med mexiletin.

Samtidigt intag av alkohol kan ytterligare påverka förmågan att köra bil och använda maskiner.

4.9 Biverkningar

Biverkningar har rangordnats efter frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens: (kan inte fastställas utifrån tillgängliga data)
Blodet och lymfsystemet				neutropeni, agranulocytos		leukopeni, trombocytopeni
Immunsystemet					läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)	lupusliknande syndrom, exfoliativ dermatit, Stevens-Johnsons syndrom
Psykiska störningar	insomni	somnolens				hallucinationer, förvirring
Centrala och perifera nervsystemet	lyrsel, tremor	huvudvärk, parestesi, dimsyn, domningar	krampanfall, talstörningar, amnesi, medvetlöshet			diplopi, dysgeusi
Öron och balansorgan		lyrsel, tinnitus				
Hjärtat		takykardi, palpationer, angina, förmaksflimmer	bradykardi	hjärtsvikt		atrioventrikulär block
Blodkärl		rodnad, hypotoni				cirkulatorisk kollaps, värmevallningar
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			hicka			lungfibros
Magtarmkanalen	magsmärtor, dyspepsi	illamående, förstoppning, muntorrhet				diarré, kräkningar, sår och perforering i matsstrupen
Lever och gallvägar				onormal leverfunktion	läkemedelsframkallad leversvikt, leversjukdom, hepatit	
Hud och subkutan vävnad		akne, hudutslag	torr hud, alopeci			
Muskuloskeletala systemet och bindväv		smärta i extremiteterna	artralgi			

Klassificering av organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens: (kan inte fastställas utifrån tillgängliga data)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		trötthet, asteni, obehag i bröstet, malaise, ataxi				
Undersökningar			avvikande levervärden			
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			impotens			

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

Den minsta dödliga dosen är okänd, men 4,40 g har visats vara dödligt för en frisk ung vuxen. De kliniska egenskaperna omfattar: illamående, hypotoni, bradykardi, parestesi, vänstersidigt grenblock, asystoli, kramper och död.

Hantering och behandling

Behandlingen bör vara stödjande och kan inkludera aktivt kol inom de första timmarna efter intag av mexiletin för att minska absorptionen.

Intravenös administrering av atropin eller ipratropiumbromid rekommenderas. Bensodiazepiner har en skyddande effekt mot mexiletininducerade kramper.

Försurning av urinen förbättrar elimineringen av mexiletin.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hjärtbehandling, antiarytmika, klass Ib, ATC-kod: C01BB02

Verkningsmekanism

Mexiletin är ett lokalanestetiskt, antiarytmiskt medel som strukturellt liknar lidokain. Mexiletin är effektivt för att dämpa inducerade ventrikulära arytmier. Mexiletin, liksom lidokain, hämmar den inre natriumströmmen och minskar därmed ökningstakten för aktionspotentialen, fas 0. Mexiletin minskar den effektiva refraktärperioden (ERP) i purkinjefibrer. Minskningen av ERP är mindre än

minskningen av aktionspotentialens varaktighet (APD), vilket resulterar i en ökning av ERP/APD-förhållandet.

Farmakodynamiska effekter

Mexiletin förändrar vanligtvis inte ledningshastigheten, även om det kan bromsa ledningen hos patienter med redan existerande ledningsavvikelse. Hos personer med befintligt sjuka sinus-syndrom ger mexiletin en mer uttalad sänkning av sinusfrekvensen och/eller en förlängning av återhämtningstiden för sinusknutan. Det påverkar inte signifikant vilande membranpotential eller sinusnodens automatik, vänster ventrikelfunktion, systoliskt arteriellt blodtryck, atrioventrikulär (AV) ledningshastighet, QRS- eller QT-intervall.

Hemodynamiska studier med oralt mexiletin utförda på patienter med normal eller onormal myokardfunktion har visat att läkemedlet vanligtvis endast har mindre effekter på hjärtminutvolym, lungornas kapillära inkilningstryck, vänster ventrikulärt enddiastoliskt tryck, pulmonellt diastoliskt tryck, blodtryck eller hjärtfrekvens.

Klinisk effekt och säkerhet

Antiarytmika i klass I har inte visat sig förbättra överlevnaden hos patienter med ventrikulära arytmier.

Hos patienter med redan existerande ledningsdefekter har man ibland observerat en minskad sinusfrekvens, förlängd återhämtningstid för sinusknutan, minskad ledningshastighet och ökad effektiv refraktärperiod för det intraventrikulära ledningssystemet.

Den antiarytmiska effekten av mexiletin har fastställts i kontrollerade jämförande studier. Randomiserade placebokontrollerade studier har utvärderat olika mexiletin-doser (formulering med omedelbar frisättning 200-400 mg q8h och formulering med långvarig frisättning 360 mg q12h) med primära endpoints förekomsten av frekventa eller komplexa hjärtarytmier, förekomsten av frekventa eller komplexa hjärtarytmier eller dödsfall samt förekomsten av tre eller fler prematura ventrikelkomplex (PVC). Behandling med mexiletin gav en signifikant minskning av ventrikulära för tidiga slag, dubbla hjärtslag och episoder av icke-ihållande ventrikulär takykardi jämfört med placebo. Uppföljning efter 1, 4 och 12 månader visade att cirka 30 % av de patienter som ingick i studierna hade en 70 % eller större minskning av PVC. 40 % av patienterna kunde inte slutföra studierna på grund av biverkningar.

I randomiserade aktivt kontrollerade studier uppvisade mexiletin liknande effekt jämfört med kinidin, prokainamid och disopyramid hos patienter med läkemedelsresistenta ventrikulära arytmier. Elektrokardiografiska intervaller och Holter-registreringar övervakades under 3-31 månader. De som svarade på mexiletinbehandlingen uppvisade ett undertryckande av den ventrikulära ektopiska frekvensen med minst 55-70 % och ett undertryckande av VT med 72 %.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Dopital hos barn och ungdomar under 18 års ålder har ännu inte fastställts.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Mexiletin absorberas lätt från mag-tarmkanalen. Topplasmakoncentration uppnås inom 2 till 4 timmar efter oral administrering. Den systemiska biotillgängligheten för mexiletin är cirka 90 %.

Det terapeutiska intervallet är ungefär 0,5 till 2,0 µg/ml.

Farmakokinetiken för mexiletin påverkas inte av födointag, men det är lämpligt att ta mexiletin efter maten för att minska förekomsten av gastrointestinala biverkningar.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen är stor (5 till 10 L/kg), vilket återspeglar den omfattande distributionen av läkemedlet till vävnaderna.

Proteinbindningen har uppskattats till cirka 55-70 %.

Mexiletin passerar placentabariären och utsöndras i bröstmjolk.

Metabolism

Mexiletin metaboliseras huvudsakligen (90 %) i levern, där den primära vägen är CYP2D6-metabolism, men det är även ett substrat för CYP1A2. Dess metaboliska vägar omfattar aromatisk och alifatisk hydroxylering, dealkylering, deaminering och N-oxidation. Mexiletinmetaboliterna konjugeras ytterligare med glukuronsyra (fas II-metabolism) och de viktigaste metaboliterna är p-hydroxymexiletin, hydroximetylmexiletin och N-hydroxymexiletin. Den terapeutiska aktiviteten beror på moderföreningen.

Mexiletins farmakokinetik kännetecknas av betydligt lägre total och renal clearance vilket ger förlängd elimineringshalveringstid, högre exponering och lägre distributionsvolym hos långsamma CYP2D6-metaboliserare jämfört med snabba metaboliserare.

Eliminering

Elimineringshalveringstiden är 5-15 timmar. Utsöndringen av mexiletin sker huvudsakligen som metaboliter via njurarna (90 % av dosen, varav 10 % som oförändrat mexiletin).

Renal clearance varierar med urinens pH, men det är osannolikt att detta har någon klinisk betydelse.

Linjäritet/icke-linjäritet

Ett linjärt samband mellan dosen av mexiletin och plasmakoncentrationen har observerats i dosintervallet 50-600 mg.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion förlänger elimineringshalveringstiden för mexiletin. Hos åtta patienter med måttlig till svår leversjukdom var den genomsnittliga halveringstiden cirka 25 timmar.

I överensstämmelse med den begränsade renala elimineringen av mexiletin har liten förändring av halveringstiden upptäckts hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos åtta patienter med kreatininclearance mindre än 10 ml/min var den genomsnittliga halveringstiden för plasmaeliminering 15,7 timmar; hos sju patienter med kreatininclearance mellan 11-40 ml/min var den genomsnittliga halveringstiden 13,4 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visar ingen särskild fara för människor baserat på studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, reproduktions- och utvecklingstoxicitet. De viktigaste observerade effekterna hos råttor och/eller hundar var kräkningar, diarré, tremor, ataxi, kramper och takykardi, men dessa effekter är av oklar klinisk relevans.

Tidigare studier på råttor om karcinogen potential gav negativa resultat, men detta resultat har oklar klinisk relevans eftersom det inte finns några data från studier som utförts i enlighet med gällande standarder.

Den negativa genotoxiska potentialen tyder inte på en ökad cancerrisk vid behandling med mexiletin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dopital 50 mg hårda kapslar

Kapselns innehåll:

Majsstärkelse

Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)

Magnesiumstearat (E572)

Kapselns hölje:

Titandioxid (E171)

Gelatin (E441)

Dopital 100 mg hårda kapslar

Kapselns innehåll:

Majsstärkelse

Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)

Magnesiumstearat (E572)

Kapselns hölje:

Indigotin (E132)

Titandioxid (E171)

Gelatin (E441)

Dopital 200 mg hårda kapslar

Kapselns innehåll:

Majsstärkelse

Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)

Magnesiumstearat (E572)

Kapselns hölje:

Indigotin (E132)

Titandioxid (E171)

Gelatin (E441)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.6 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC/PVDC/aluminium.

Förpackningsstorlek: 100 hårda kapslar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Köpenhamn NV
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Dopital 50 mg hårda kapslar: 39497
Dopital 100 mg hårda kapslar: 39498
Dopital 200 mg hårda kapslar: 39499

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.06.2022