

 5. september 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dopital, hårde kapsler**

**0. D.SP.NR.**

32555

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Dopital

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

50 mg

En 50 mg hård kapsel indeholder 50 mg mexiletinhydrochlorid svarende til 41,55 mg mexiletin.

100 mg

En 100 mg hård kapsel indeholder 100 mg mexiletinhydrochlorid svarende til 83,10 mg mexiletin.

200 mg

En 200 mg hård kapsel indeholder 200 mg mexiletinhydrochlorid svarende til 166,20 mg mexiletin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

50 mg

Uigennemsigtige, hårde gelatinekapsler med hvidt legeme og hvid hætte (“størrelse 4” med en samlet lukket længde på ca. 14,3 mm).

100 mg

Uigennemsigtige, hårde gelatinekapsler med hvidt legeme og lys blå hætte (“størrelse 3” med en samlet lukket længde på ca. 15,9 mm).

200 mg

Uigennemsigtige, hårde gelatinekapsler med lyseblåt legeme og lyseblå hætte (“størrelse 1” med en samlet lukket længde på ca. 19,4 mm).

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Mexiletin er indiceret til voksne til behandling af dokumenteret, ventrikulær arytmi, der efter lægens vurdering anses for livstruende.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Behandling med mexiletin skal initieres og monitoreres af en specialist med erfaring i behandling af hjertearytmi.

Den optimale dosis skal bestemmes individuelt på basis af patientens respons og tolerance.

*Voksne*

Til patienter, hvor der er behov for hurtig kontrol med ventrikulær arytmi, kan der gives en belastningsdosis på 400 mg. Det anbefales, at der som minimum går to timer mellem belastningsdosis og den efterfølgende vedligeholdelsesdosis.

EKG og blodtryk skal monitoreres under opstarten af behandlingen.

Der anbefales en vedligeholdelsesdosis på 150-300 mg tre gange dagligt. Den maksimale administrerede enkeltdosis er 300 mg.

Hvis det er nødvendigt, kan dosis justeres trinvis med 50 eller 100 mg. Det anbefales, at der går mindst 2-3 dage mellem dosisjusteringer.

Den maksimalt anbefalede dosis er 1.200 mg dagligt.

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden ved og virkningen af Dopital hårde kapsler hos børn og unge i alderen 0-18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

*Ældre*

Det er ikke nødvendigt at foretage en dosisjustering for ældre patienter med normal nyrefunktion.

*Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at foretage en dosisjustering hos patienter med mild eller moderat nedsat nyrefunktion. Der er ingen klinisk erfaring med patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance <30 ml/min), hvorfor mexiletin ikke bør bruges til disse patienter (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Det anbefales at udvise forsigtighed hos patienter med mild eller moderat nedsat leverfunktion som følge af den potentielt højere plasmaeksponering. Hos disse patienter anbefales det, at der går mindst to uger mellem dosisstigninger. Mexiletin må ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Dårlige CYP2D6-metabolisatorer*

Den vigtigste eliminationsvej for mexiletin er gennem CYP2D6. Der er risiko for et øget plasmaniveau hos personer, som er dårlige CYP2D6-metabolisatorer (7 % af befolkningen i Europa). Det anbefales, at der går mindst en uge mellem dosisstigninger til disse patienter. (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administration

Til oral anvendelse. Kapslerne må ikke tygges, men skal sluges hele med rigeligt væske for at undgå lokal irritation i mund og hals, og patienten skal helst være i en opret stilling.

Det anbefales at tage Dopital hårde kapsler sammen med mad for at mindske gastrointestinale bivirkninger.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for mexiletinhydrochlorid eller lokalbedøvende midler af amid-typen
* Overfølsomhed over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* Sinusknudedysfunktion (medmindre patienten har en pacemaker)
* Svær atrioventrikulær (AV) ledningsforstyrrelse (medmindre patienten har en pacemaker)
* Svært hjertesvigt; nedsat uddrivningsfraktion af venstre ventrikel (LVEF) på under 35 %, kardiogent shock
* Arveligt langt QT-syndrom (LQTS) (bortset fra LQTS3)

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Proarytmisk effekt

I betragtning af mexiletins proarytmiske potentiale hos patienter efter myokardieinfarkt med præmature ventrikulære kontraktioner og den manglende evidens på øget overlevelse for klasse I antiarytmika hos patienter uden livstruende arytmi, skal brugen af mexiletin forbeholdes patienter med livstruende ventrikulær arytmi.

Samtidig administration af midler, der forlænger QT-intervallet, kan medføre ventrikulær arytmi og øget risiko for pludselige dødsfald. Det bør derfor undgås.

Kongestiv hjerteinsufficiens (CHF) eller hypotension

Mexiletin skal bruges med forsigtighed til patienter med hypotension eller kongestiv hjerteinsufficiens på grund af potentialet for undertrykkelse af myokardial kontraktilitet.

Ledningsforstyrrelser

Der skal udvises forsigtighed, når mexiletin bruges til patienter med 1. grads AV-blok eller intraventrikulære ledningsforstyrrelser (se pkt. 4.3). Hvis der bruges en ventrikulær pacemaker, kan patienter med 2. eller 3. grads AV-blok behandles med mexiletin under kontinuerlig overvågning.

Bloddyskrasi

Der er i kliniske studier rapporteret leukopeni og trombocytopeni. Det anbefales, at der foretages omhyggelig hæmatologisk overvågning af patienter i behandling med mexiletin. Der skal udarbejdes et hæmogram, herunder differentialtælling for hvide blodlegemer og blodpladetal, før iværksættelse af behandling. Hvis der observeres signifikante hæmatologiske ændringer, skal patienterne evalueres nøje, og, hvis det er berettiget, skal mexiletin seponeres. Blodtællingen er sædvanligvis blevet normal igen inden for en måned efter seponering.

Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

DRESS henviser til et syndrom, der er karakteriseret ved alvorlige kutane udslæt, feber, lymfadenopati, hepatitis, hæmatologiske anormaliteter, med eosinofili og atypiske lymfocytter og kan involvere andre organer. Latenstiden mellem opstarten af behandlingen og sygdomsstart forlænges, typisk mellem en til otte uger. Svære systemiske manifestationer er ansvarlige for en dødelighedsrate på 10 %. Forekomsten af DRESS er rapporteret til mellem 1:100 og 1:10.000 behandlede patienter.

Flere lægemidler, herunder mexiletin, er identificeret som mulige årsager. Mexiletin må ikke administreres til patienter med kendt overfølsomhed over for mexiletin eller nogen af hjælpestofferne i dette lægemiddel eller over for lokalbedøvende midler.

CYP2D6-polymorfi

CYP2D6-polymorfi kan påvirke mexiletins farmakokinetik (se pkt. 5.2). Der kan observeres et højt niveau af mexiletin i plasma hos patienter med nedsat CYP2D6-metabolisme eller hos patienter, der tager lægemidler, som hæmmer CYP2D6 (se pkt. 4.5). Hvis det er nødvendigt, anbefales en dosisstigning efter en periode på mindst syv dage for at sikre, at der opnås steady-state, og mexiletin tolereres godt.

Rygning

Mexiletins farmakokinetik er påvirket af cigaretrygning, og det kan være nødvendigt at øge eller mindske doserne af mexiletin, hvis patienterne henholdsvis starter eller stopper med at ryge (se pkt. 4.5).

Patienter med leversygdom

Der skal udvises forsigtighed ved brug af mexiletin hos patienter med mild eller moderat nedsat leverfunktion. Mexiletin må ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion.

Leverskade

Der er rapporteret afvigelser i leverfunktionen og sjældne tilfælde af svær leverskade, herunder levernekrose, i forbindelse med behandlingen med mexiletin. Det anbefales, at patienter der har haft afvigende leverprøver, eller som har tegn eller symptomer, der tyder på leverdysfunktion, evalueres omhyggeligt. Hvis der opdages en vedvarende eller forværret stigning i leverenzymer, skal det overvejes at seponere behandlingen.

pH-værdi i urin

Eftersom udskillelsen af mexiletin i nyrerne øges betragteligt med forsuring af urin, bør samtidig lægemiddelbehandling eller kostplaner, der ændrer urinens pH-værdi i væsentlig grad, undgås under behandlingen med mexiletin.

Krampeanfald

Kapsler med mexiletin skal bruges med forsigtighed til patienter med tidligere krampeanfald.

Erhvervsrisici

Mexiletin forårsager CNS-virkninger, og patienterne bør advares mod at deltage i aktiviteter, der forudsætter mental skarphed, dømmekraft og fysisk koordination, når disse virkninger forekommer.

Elektrolytforstyrrelser

Antiarytmika kan være ineffektive hos patienter med kaliumforstyrrelser. Der bør derfor rettes op på eventuelle kaliumforstyrrelser som en del af behandlingen af ventrikulær arytmi. Der bør foretages en evaluering af elektrolytter før igangsætning og under behandlingen med mexiletin hos hver patient.

Dopital 100 mg og 200 mg indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Farmakodynamiske interaktioner

Samtidig administration af mexiletin og antiarytmika, der kan forlænge QT-intervallet (f.eks.: Klasse Ia: Kinidin, procainamid, disopyramid, ajmalin; klasse Ic: Encainid, flecainid, propafenon, moricizin; klasse III: Amiodaron, sotalol, ibutilid, dofetilid, dronedaron, vernakalant) øger risikoen for potentielt dødelig torsades de pointes.

I tilfælde af samtidig administration af mexiletin og visse andre antiarytmika kan der forventes en øget effekt på ledning og myokardial kontraktilitet.

Farmakokinetiske interaktioner

*Effekt af andre lægemidler på mexiletin*

Lægemidler, der forsinker gastrisk tømning, f.eks. opioider, antacider og atropin, kan forsinke optagelsen af mexiletin. Tilsvarende kan lægemidler, der fremskynder gastrisk tømning, f.eks. metoclopramid, reducere tiden til maksimal mexiletinkoncentration og øge den maksimale koncentration.

Lægemidler, der forsurer eller alkaliserer urin markant bør undgås, da de (henholdsvis) forstærker eller reducerer hastigheden for lægemiddeludskillelse og tilsvarende påvirker koncentrationen af mexiletin i plasma.

Samtidig administration af mexiletin og CYP1A2-hæmmere såsom ciprofloxacin, fluvoxamin og propafenon eller CYP2D6-hæmmere såsom propafenon og kinidin øger mexiletineksponering markant, hvilket fører til øget risiko for bivirkninger.

Samtidig administration af mexiletin og CYP1A2 inducere såsom omeprazol eller CYP2D6-inducere kan øge clearance- og eliminationshastigheden for mexiletin som følge af øget hepatisk metabolisme, hvilket fører til reduceret plasmakoncentration og halveringstid for mexiletin.

Cigaretrygning kan øge mexiletins totale clearance. Dosen af mexiletin skal muligvis justeres hos rygere og hos patienter, der stopper med at ryge (se pkt. 4.4).

*Effekt af mexiletin på andre lægemidler*

Samtidig administration af mexiletin og lægemidler, der metaboliseres af CYP1A2, f.eks. theophyllin, koffein, lidocain eller tizanidin, kan være associeret med forhøjet niveau i plasma af det samtidige lægemiddel, hvilket kan øge eller forlænge den terapeutiske effekt og/eller bivirkningerne, navnlig hvis mexiletin administreres samtidig med CYP1A2-substrater med snævert terapeutisk vindue, f.eks. theophyllin og tizanidin. Niveauet af CYP1A2-substrat i blodet bør overvåges.

Mexiletin kan reducere clearance af koffein. Øgede koncentrationer af koffein, som forekommer samtidig med administrationen af mexiletin, kan være anledning til bekymring hos patienter med hjertearytmi.

Mexiletin kan interagere med lægemidler, der transporteres af OCT2 såsom metformin og dofetilid, og niveauet af OCT2-substrat i blodet bør monitoreres. Det kan være nødvendigt at foretage en justering af OCT2-substratet.

Samtidig administration af mexiletin med warfarin kan øge risikoen for blødning.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelsen af mexiletin til gravide kvinder. Begrænsede kliniske data om brugen af mexiletin til gravide kvinder viser, at mexiletin passerer moderkagen og når fosteret. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør mexiletin undgås under graviditeten.

Amning

Mexiletin udskilles i human mælk. Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af mexiletin på det ammede barn. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med mexiletin seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Mexiletins indvirkning på menneskers fertilitet er ikke undersøgt. Dyreforsøg med mexiletin indikerer ikke skadelige virkninger hvad angår fertilitet (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Mexiletin kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Samtidig indtagelse af alkohol kan yderligere påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Bivirkninger er anført efter hyppighed og defineres som følger: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig (≥1/10)** | **Almindelig (≥1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100)** | **Sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)** | **Meget sjælden (< 1/10.000)** | **Ikke kendt: (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Blod og lymfesystem |  |  |  | neutropeni, agranulocytose |  | leukopeni, trombocytopeni |
| Immunsystemet |  |  |  |  | lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) | lupuslignende syndrom, eksfoliativ dermatitis, Stevens-Johnson syndrom |
| Psykiske forstyrrelser | søvnløshed | somnolens |  |  |  | hallucinationer, forvirringstilstand |
| Nervesystemet | svimmelhed, tremor, | hovedpine, paræstesi, sløret syn, følelsesløshed | krampeanfald, taleforstyrrelse, amnesi, bevidstløshed |  |  | diplopi, dysgeusi |
| Øre og labyrint |  | vertigo, tinnitus |  |  |  |  |
| Hjerte |  | takykardi, palpitationer, anginasmerter, atrieflimmer, | bradykardi | hjertesvigt |  | atrioventrikulært blok |
| Vaskulære sygdomme |  | rødmen, hypotension |  |  |  | cirkulatorisk kollaps, hedeture |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  | hikke |  |  | lungefibrose |
| Mave-tarm-kanalen | mavesmerter, dyspepsi | kvalme, forstoppelse, mundtørhed |  |  |  | diarré, opkastning, spiserørssår og -perforering |
| Lever og galdeveje |  |  |  | unormal leverfunktion | lægemiddelinduceret leverskade, leversygdom, hepatitis |  |
| Hud og subkutane væv |  | akne, udslæt | tør hud, alopeci |  |  |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  | smerter i arme og ben | artralgi |  |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet |  | træthed, asteni, ubehag i brystet, utilpashed, ataksi |  |  |  |  |
| Undersøgelser |  |  | unormale leverfunktionstest |  |  |  |
| Det reproduktive system og mammae |  |  | impotens |  |  |  |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Tegn og symptomer

Den mindste dødelige dosis er ukendt, men 4,40 g har vist sig dødelig hos en rask ung voksen.

De kliniske symptomer omfatter: kvalme, hypotension, bradykardi, paræstesi, venstresidig grenblok, asystoli, krampeanfald og dødsfald.

Administration og behandling

Behandling bør være understøttende og kan omfatte aktivt kul inden for de første timer efter indtagelse af mexiletin for at mindske optagelsen.

Der anbefales intravenøs administration af atropin eller ipratropiumbromid. Benzodiazepiner har en beskyttende effekt mod mexiletininducerede kramper.

Forsuring af urinen fremmer eliminationen af mexiletin.

**4.10 Udlevering**

NBS (kun til sygehuse eller efter ordination af en speciallæge i kardiologi)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C 01 BB 02. Hjertebehandling, antiarytmika, klasse Ib.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Mexiletin er et lokalbedøvende middel, antiarytmikum, der strukturelt svarer til lidocain. Mexiletin er effektivt til undertrykkelse af induceret ventrikulær arytmi. Mexiletin, som lidocain, hæmmer den indadgående natriumstrøm og reducerer derved hastigheden på stigningen i aktionspotentialet, fase 0. Mexiletin mindsker den effektive refraktære periode (ERP) i Purkinje-fibre. Faldet i ERP er mindre end faldet i APD (aktionspotentialets varighed), hvilket resulterer i en stigning i ERP/APD-forholdet.

Farmakodynamisk virkning

Mexiletin ændrer sædvanligvis ikke ledningshastigheden, selv om det kan bremse ledningen hos patienter med allerede eksisterende ledningsafvigelser. Hos patienter med allerede eksisterende syg sinus-syndrom frembringer mexiletin en mere udtalt nedsættelse af sinusraten og/eller forlængelse af sinusknudens restitutionstid. Det påvirker ikke i væsentlig grad hvilemembranpotentialet eller sinusknudeautomaticitet, funktion i venstre ventrikel, systolisk arterielt blodtryk, atrioventrikulær (AV) ledningshastighed, QRS eller QT-intervaller.

Hæmodynamiske studier med oral mexiletin gennemført hos patienter med normal eller unormal myokardiefunktion har vist, at lægemidlet sædvanligvis kun indvirker i mindre grad på hjerteydelse, pulmonalt kapillært kiletryk, endediastolisk tryk i venstre ventrikel, pulmonalt diastolisk tryk, blodtryk eller hjertefrekvens.

Klinisk virkning og sikkerhed

Det er ikke påvist, at antiarytmika i klasse I forbedrer overlevelsen hos patienter med ventrikulær arytmi.

Der er lejlighedsvist observeret nedsættelse af sinusraten, forlængelse af sinusknudens restitutionstid, nedsat ledningshastighed og øget effektiv refraktær periode i det intraventrikulære ledningssystem hos patienter med allerede eksisterende overledningsforstyrrelser.

Mexiletins antiarytmiske effekt er fastlagt i kontrollerede sammenlignende studier.

Randomiserede placebokontrollerede studier har evalueret forskellige doser mexiletin (formulering med øjeblikkelig frigivelse 200-400 mg q8h og depotformulering 360 mg q12h) med primære endepunkter, forekomst af hyppig eller kompleks hjertearytmi, forekomst af hyppig eller kompleks hjerteartymi eller dødsfald og forekomst af tre eller flere præmature ventrikulære komplekser (PVC). Behandling med mexiletin udløste en signifikant reduktion i ventrikulære præmature slag, parrede slag og tilfælde af ikke-vedvarende ventrikulær takykardi sammenlignet med placebo. Opfølgning efter 1, 4 og 12 måneder indikerede, at ca. 30 % af patienterne i studierne havde en 70 % eller større reduktion i PVC. 40 % af patienterne gennemførte ikke studierne på grund af bivirkninger.

I randomiserede aktivt kontrollerede studier viste mexiletin lignende effekt ved sammenligning med kinidin, procainamid og disopyramid hos patienter med lægemiddelresistente ventrikulære arytmier. Elektrokardiografiske intervaller og Holter-registreringer blev monitoreret i 3-31 måneder. Patienter, der responderede på behandlingen med mexiletin viste undertrykkelse af ventrikulær ektopisk frekvens med mindst 55-70 % og undertrykkelse af VT med 72 %.

Pædiatrisk population

Dopital hårde kapslers sikkerhed og virkning hos børn og unge i alderen 0-18 år er endnu ikke klarlagt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Mexiletin absorberes nemt fra mave-tarm-kanalen. Maksimale plasmakoncentrationer opnås inden for 2-4 timer efter oral administration. Den systemiske biotilgængelighed for mexiletin er omkring 90 %.

Det terapeutiske område er ca. 0,5 til 2,0 μg/ml.

Farmakokinetikken for mexiletin er ikke påvirket af næringsoptagelse, men det tilrådes at tage mexiletin efter mad for at reducere forekomsten af gastrointestinale bivirkninger.

Fordeling

Det tilsyneladende fordelingsvolumen er stort (5 til 10 l/kg), hvilket afspejler den omfattende fordeling af lægemidlet i væv.

Proteinbinding er estimeret til omkring 55-70 %.

Mexiletin passerer moderkagebarrieren og diffunderer til modermælk.

Biotransformation

Mexiletin metaboliseres hovedsageligt (90 %) i leveren af CYP2D6-enzymer og er også et substrat af CYP1A2. Metaboliseringsvejene omfatter aromatisk og alifatisk hydroxylering, dealkylering, deaminering og N-oxidation. Mexiletinmetabolitter sendes til videre konjugering med glucuronsyre (fase II-metabolisme) med hovedmetabolitterne p-hydroxymexiletin, hydroxy-methylmexiletin og N-hydroxymexiletin. Den terapeutiske aktivitet skyldes moderstoffet.

Mexiletins farmakokinetik er karakteriseret ved signifikant lavere samlet og renal clearance, hvilket fører til forlænget eliminationshalveringstid, højere eksponering og lavere fordelingsvolumen i dårlige CYP2D6-metabolisatorer sammenlignet med omfattende metabolisatorer.

Elimination

Eliminationshalveringstiden er 5-15 timer. Udskillelsen af mexiletin sker hovedsageligt som metabolitter gennem nyren (90 % af dosis, herunder 10 % som uændret mexiletin).

Renal clearance varierer med pH i urinen, men har sandsynligvis ikke klinisk signifikans.

Linearitet/non-linearitet

Der er observeret et lineært forhold mellem mexiletindosis og plasmakoncentration i doseringsområdet 50-600 mg.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion forlænger mexiletins eliminationshalveringstid. Hos otte patienter med moderat til svær leversygdom var den gennemsnitlige halveringstid ca. 25 timer.

Der er i overensstemmelse med den begrænsede renale elimination af mexiletin, kun observeret en lille ændring i halveringstiden hos patienter med nedsat nyrefunktion. Hos otte patienter med kreatininclearance på mindre end 10 ml/min, var den gennemsnitlige eliminationshalveringstid i plasma 15,7 timer, hos syv patienter med kreatininclearance mellem 11-40 ml/min var den gennemsnitlige halveringstid 13,4 timer.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen special risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet ved gentagen dosis, reproduktions- og udviklingstoksicitet. De primært observerede effekter hos rotter og/eller hunde var opkastning, diarré, tremor, ataksi, kramper og takykardi, men disse effekter er af uklar klinisk relevans.

Tidligere studier hos rotter om karcinogent potentiale viste negative resultater, men det resultat er af uklar klinisk relevans, da der ikke foreligger data fra studier, der er gennemført i overensstemmelse med gældende standarder.

Det negative genotoksicitetspotentiale indikerer ikke øget karcinogen risiko ved behandling med mexiletin.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapselindhold

Majsstivelse

Silica, kolloid vandfri (E551)

Magnesiumstearat (E572)

Kapselskal

Titaniumdioxid (E171)

Gelatine (E441)

Indigotin (E132) (kun 100 og 200 mg)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC/aluminiumblister

Pakningsstørrelser: 100 hårde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Macure Pharma ApS

Hejrevej 39

2400 København NV

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

50 mg: 66312

100 mg: 66313

200 mg: 66314

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

5. september 2022

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-