

1. LEGEMIDLETS NAVN

Dopital 50 mg harde kapsler
Dopital 100 mg harde kapsler
Dopital 200 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Dopital 50 mg harde kapsler

Hver 50 mg hard kapsel inneholder 50 mg meksiletinhydroklorid, tilsvarende 41,55 mg meksiletin.

Dopital 100 mg harde kapsler

Hver 100 mg hard kapsel inneholder 100 mg meksiletinhydroklorid, tilsvarende 83,10 mg meksiletin.

Dopital 200 mg harde kapsler

Hver 200 mg hard kapsel inneholder 200 mg meksiletinhydroklorid, tilsvarende 166,20 mg meksiletin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard

Dopital 50 mg harde kapsler

Skrå, harde gelatinkapsler med hvit kropp og hvit hette («størrelse 4» med samlet lukket lengde på ca. 14,3 mm).

Dopital 100 mg harde kapsler

Skrå, harde gelatinkapsler med hvit kropp og lyseblå hette («størrelse 3» med samlet lukket lengde på ca. 15,9 mm).

Dopital 200 mg harde kapsler

Skrå, harde gelatinkapsler med lyseblå kropp og lyseblå hette («størrelse 1» med samlet lukket lengde på ca. 19,4 mm).

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Meksiletin er indisert til voksne for behandling av dokumenterte ventrikulære arytmier som etter legens vurdering anses som livstruende.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling med meksiletin bør initieres og overvåkes av en spesialist som har erfaring med behandling av hjertearytmier.

Den optimale dosen bør bestemmes individuelt basert på pasientens respons og toleranse.

Voksne

Hos pasienter hvor rask kontroll av ventrikkelarytmi er nødvendig, kan det gis en oppstartsdose på 400 mg. Det anbefales minst 2 timer mellom oppstartsdosen og det påfølgende vedlikeholdsdoseregimet.

EKG og blodtrykk bør overvåkes under behandlingsstart.

Det anbefales en vedlikeholdsdose på 150 mg til 300 mg tre ganger daglig. Maksimal administrert enkeltdose er 300 mg.

Om nødvendig kan dosen justeres i trinn på 50 eller 100 mg. Det anbefales minst to til tre dager mellom dosejusteringer.

Maksimal anbefalte dose er 1200 mg per dag.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Dopital harde kapsler hos barn og ungdom i alderen 0 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter med normal nyrefunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er vurdert nødvendig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon. Det er ingen klinisk erfaring hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt), og derfor bør ikke meksiletin brukes hos disse pasientene (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det anbefales å være forsiktig hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon på grunn av potensialet for høyere plasmaeksponering. Hos disse pasientene anbefales det minst to uker mellom doseøkninger. Meksisleten bør ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Dårlige CYP2D6-metabolisatorer

Den viktigste eliminasjonsveien for meksiletin er gjennom CYP2D6. Det er fare for økte plasmanivåer hos dårlige CYP2D6-metabolisatorer (7 % av den europeiske befolkningen). Hos disse pasientene anbefales det minst én uke mellom doseøkninger. (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk. Kapsler bør svelges hele uten å tygge og med rikelig med væske for å unngå lokal irritasjon i munn og hals og helst med pasienten stående.

Det anbefales å ta Dopital harde kapsler med mat for å begrense gastrointestinale bivirkninger.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor meksiletinhydroklorid eller lokalanestetika av amidtype
- Overfølsomhet overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Dysfunksjonell sinusknute (med mindre en pacemaker er til stede)
- Alvorlige atrioventrikulære (AV) ledningsforstyrrelser (med mindre en pacemaker er til stede)
- Alvorlig hjertesvikt (HF); redusert venstreventrikulær ejeksjonsfraksjon (LVEF) på mindre enn 35 %; kardiogent sjokk
- Arvet langt QT-syndrom (LQTS) (annet enn LQTS3)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Proarytmiske effekter

I og med det proarytmiske potensialet til meksiletin hos pasienter etter myokardinfarkt med premature ventrikulære kontraksjoner og manglende tegn på forbedret overlevelse for antiarytmiske midler i klasse I hos pasienter uten livstruende arytmier bør bruken av meksiletin være forbeholdt pasienter med livstruende ventrikkelarytmi.

Samtidig administrasjon med midler som forlenger QT-intervallet, kan føre til ventrikkelarytmi og økt risiko for plutselige dødsfall. Det bør derfor unngås.

Kongestiv hjertesvikt (CHF) eller hypotensjon

Meksiletin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med hypotensjon eller kongestiv hjertesvikt på grunn av potensialet for undertrykking av myokardiets sammentrekning.

Ledningsavvik

Forsiktighet bør utvises når meksiletin brukes hos pasienter med førstegrads AV-blokk eller intraventrikulære ledningsavvik (se pkt. 4.3). Dersom det brukes ventrikulær pacemaker, kan pasienter med sekundær eller tredjegrads AV-blokk behandles med meksiletin under kontinuerlig overvåking.

Bloddyskrasier

Leukopeni og trombocytopeni er rapportert i kliniske studier. Det anbefales at nøye hematologisk overvåking utføres hos pasienter som bruker meksiletin. Hemogram, inkludert WBC-differensial og blodplattetelling, bør utføres før behandlingsstart. Dersom betydelige hematologiske endringer observeres, bør pasientene evalueres nøye, og meksiletin bør seponeres hvis det er på sin plass. Antall blodplater går vanligvis tilbake til normalen innen én måned etter seponering.

Legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

DRESS henviser til et syndrom karakterisert ved alvorlige kutane erupsjoner, feber, lymfadenopati, hepatitt, hematologiske avvik med eosinofili og atypiske lymfocytter og kan involvere andre organer. Tiden mellom legemiddelstart og sykdomsstart forlenges, typisk mellom én til åtte uker. Alvorlige systemiske manifestasjoner er ansvarlig for en dødelighet på 10 %. Forekomst av DRESS er rapportert hos mellom 1:100 og 1:10 000 av alle behandlede pasienter.

Flere legemidler, inkludert meksiletin, er identifisert som mulige årsaker. Meksisletn bør ikke gis til pasienter med kjent overfølsomhet overfor meksiletin eller noen av hjelpestoffene i dette produktet eller til eventuelle lokalanestetika.

CYP2D6-polymorfisme

CYP2D6-polymorfisme kan påvirke farmakokinetikken til meksiletin (se pkt. 5.2). Høye plasmanivåer av meksiletin kan observeres hos pasienter med nedsatt CYP2D6-metabolisme eller hos pasienter som tar legemidler som hemmer CYP2D6 (se pkt. 4.5). Om nødvendig anbefales doseøkning etter en periode på minst 7 dager for å sikre at steady-state nivåer oppnås og meksiletin tolereres godt.

Røyking

Meksiletinets farmakokinetikk påvirkes av røyking, og meksiletindosene må kanskje økes eller reduseres hvis pasienter henholdsvis starter eller slutter å røyke (se pkt. 4.5).

Pasienter med leversykdom

Meksiletin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med mild eller moderat nedsatt leverfunksjon. Meksisletn bør ikke brukes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Leverskade

Avvik i leverfunksjonen og sjeldne tilfeller av alvorlig leverskade, inkludert hepatisk nekrose, er rapportert i forbindelse med meksiletinbehandling. Det anbefales at pasienter hvor en unormal leverprøve har forekommet, eller med tegn eller symptomer som tyder på nedsatt leverfunksjon, blir nøye evaluert. Dersom det oppdages vedvarende eller forverret forhøyning av leverenzymmer, bør det vurderes å avbryte behandlingen.

Urinens pH

Siden utskilling av meksiletin i nyrene øker mye med surgjøring av urin, bør samtidig legemiddelbehandling eller kosthold som vesentlig endrer urinens pH unngås under behandling med meksiletin.

Anfall

Meksiletinkapsler bør brukes med forsiktighet hos pasienter med tidligere anfall.

Yrkesmessige farer

Meksiletin forårsaker CNS-effekter, og pasienter bør advares mot å starte med aktiviteter som krever mental årvåkenhet, dømmekraft og fysisk koordinasjon når disse effektene oppstår.

Elektrolyttforstyrrelser

Antiarytmiske legemidler kan være ineffektive hos pasienter med kaliumforstyrrelser. Derfor bør eventuelle kaliumforstyrrelser korrigeres som en del av behandlingen av ventrikelarytmi. Elektrolytisk evaluering bør utføres før start og under behandling med meksiletin hos hver pasient.

Dopital 100 mg harde kapsler og Dopital 200 mg harde kapsler inneholder natrium.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Farmakodynamiske interaksjoner

Samtidig administrasjon av meksiletin og antiarytmika som kan forlenge QT-intervallet (for eksempel: klasse Ia: kinidin, prokainamid, disopyramid, ajmalin; klasse Ic: enkainid, flekainid, propafenon, moricizin; klasse III: amiodaron, sotalol, ibutilid, dofetilid, dronedaron, vernakalant) øker risikoen for potensielt dødelige torsades de pointes.

Hvis det forekommer samtidig administrasjon av meksiletin og noen andre antiarytmiske legemidler, kan det forventes en økt effekt på ledning og myokardiets sammentrekning.

Farmakokinetiske interaksjoner

Effekt av andre legemidler på meksiletin

Legemidler som forsinke gastrisk tømming, f.eks. opioider, antacider og atropin, kan forsinke absorpsjonen av meksiletin. Tilsvarende kan legemidler som fremskynder gastrisk tømming, f.eks. metoklopramid, redusere tiden til maksimale meksiletinkonsentrasjoner og øke maksimale konsentrasjoner.

Legemidler som markert forsurer eller alkaliserer urinen, bør unngås fordi de kan (henholdsvis) forsterke eller redusere hastigheten av legemiddelutskilling og tilsvarende påvirke plasmakonsentrasjonene av meksiletin.

Samtidig administrasjon av meksiletin med CYP1A2-hemmere som ciprofloksacin, fluvoksamin og propafenon eller CYP2D6-hemmer som propafenon og kinidin øker signifikant eksponering av meksiletin, noe som fører til økt risiko for bivirkninger.

Samtidig administrasjon av meksiletin med CYP1A2-induktorer som omeprazol eller CYP2D6-induktorer kan øke clearance- og eliminasjonshastigheten av meksiletin på grunn av økt levermetabolisme, noe som fører til reduserte plasmakonsentrasjoner og halveringstid for meksiletin.

Røyking kan øke total clearance av meksiletin. Meksiletindosen må kanskje justeres hos røykere og hos pasienter som slutter å røyke (se pkt. 4.4).

Effekt av meksiletin på andre legemidler

Samtidig administrasjon av meksiletin med legemidler metabolisert av CYP1A2, som teofyllin, koffein, lidokain eller tizanidin, kan være assosiert med forhøyet konsentrasjon av det samtidige legemidlet i plasma, noe som kan øke eller forlenge den terapeutiske effekten og/eller bivirkningene, spesielt dersom meksiletin administreres samtidig med CYP1A2-substrater med smalt terapeutisk vindu, slik som teofyllin og tizanidin. CYP1A2-substratblodnivåene bør overvåkes.

Meksiletin kan redusere clearance av koffein. Økte konsentrasjoner av koffein som oppstår ved samtidig administrasjon av meksiletin, kan gi grunn til bekymring hos pasienter med hjertearytmier.

Meksiletin kan interagere med legemidler transportert av OCT2, slik som metformin og dofetilid, og OCT2-substratblodnivåene bør overvåkes. En dosejustering av OCT2-substratet kan være nødvendig.

Samtidig administrasjon av meksiletin med warfarin kan øke blødningsrisikoen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av meksiletin hos gravide kvinner. Begrensede kliniske data om bruk av meksiletin hos gravide kvinner viser at meksiletin krysser morkaken og når fosteret. Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som en forholdsregel er det best å unngå bruk av meksiletin under svangerskapet.

Amming

Meksiletin skilles ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effektene av meksiletin på nyfødte/spedbarn. Tatt i betraktning fordelene ved amming for barnet og fordelene ved behandling for moren må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre, eller om behandlingen med meksiletin skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Virkningene av meksiletin på fertilitet hos mennesker er ikke studert. Dyrestudier med meksiletin indikerer ikke skadelige effekter med hensyn til fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner kan svekkes hos pasienter som gjennomgår meksiletinbehandling.

Samtidig inntak av alkohol kan ytterligere påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er rangert etter frekvens ved hjelp av følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), frekvens ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$)	Svært sjeldne ($< 1/10\,000$)	Ikke kjente: (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				nøytropeni, agranulocytose		leukopeni, trombocytopeni

Organklassesystem	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000)	Svært sjeldne (< 1/10 000)	Ikke kjente: (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)
Forstyrrelser i immunsystemet					legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)	Lupus-lignende syndrom, eksfolierende dermatitt, Stevens-Johnsons syndrom
Psykiatriske sykdommer	insomni	somnolens				hallusinasjoner, forvirret tilstand
Nevrologiske sykdommer	svimmelhet, tremor,	hodepine, paraestesi, tåkesyn, nummenhet	anfall, taleforstyrrelser, amnesi, tappt bevissthet			dobbeltsyn, dysgeusi
Sykdommer i øre og labyrint		vertigo, tinnitus				
Hjertesykdommer		takykardi, hjertebank, anginasmerter, atrieflimmer,	bradykardi	hjertesvikt		atrioventrikulær blokk
Karsykdommer		rødme, hypotensjon				sirkulatorisk kollaps, hetetokter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			hikke			lungefibrose
Gastrointestinale sykdommer	magesmerter, dyspepsi	kvalme, forstoppelse, munntørrehet				diaré, oppkast, magesår og perforering
Sykdommer i lever og galleveier				unormal leverfunksjon	legemiddelindusert leverskade, leversykdom, hepatitt	
Hud- og underhudssykdommer		akne, utslett	tørr hud, alopecia			
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		smerte i ekstremiteter	artralgi			
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		fatigue, asteni, ubehag i brystet, malaise, ataksi				
Undersøkelser			unormale leverfunksjonstester			
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			impotens			

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Minste dødelige dose er ukjent, men 4,40 g viste seg dødelig hos en frisk, ung voksen. De kliniske egenskapene inkluderer: kvalme, hypotensjon, bradykardi, parestesi, venstre buntgrenblokk, asystole, konvulsjoner og dødsfall.

Administrasjon og behandling

Behandling bør være støttende og kan inkludere aktivt kull innenfor de første timene etter inntak av meksiletin for å redusere absorpsjonen.

Det anbefales intravenøs administrasjon av atropin eller ipratropiumbromid. Benzodiazepiner har en beskyttende effekt mot meksiletininduserte konvulsjoner.

Surgjøring av urinen øker eliminasjonen av meksiletin.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hjerteterapi, antiarytmika, klasse Ib, ATC-kode: C01B B02

Virkningsmekanisme

Meksiletin er et lokalanestetisk, antiarytmisk middel, strukturelt tilsvarende lidokain. Meksiletin er effektivt for undertrykking av utløste ventrikulære arytmier. Meksiletin, som lidokain, hemmer den interne natriumstrømmen, og reduserer dermed hastigheten på økningen av aksjonspotensialet, fase 0. Meksiletin reduserer den effektive refraktærperioden (ERP) i Purkinje-fibre. Reduksjonen i ERP er av mindre omfang enn reduksjonen i ADP (Action Potential Duration), med en resulterende økning i ERP/APD-forhold.

Farmakodynamiske effekter

Meksiletin endrer vanligvis ikke ledningshastigheten, selv om det kan bremse ledningen hos pasienter med allerede eksisterende ledningsavvik. Hos pasienter med allerede eksisterende syk-sinus-syndrom produserer meksiletin en mer markert depresjon av sinusraten og/eller forlengelse av sinusknutens gjenfinningstid. Det påvirker ikke vesentlig hvilende membranpotensial eller sinusknuteautomatisitet, venstresidig ventrikelfunksjon, systolisk arterielt blodtrykk, atrioventrikulær (AV) ledningshastighet, QRS- eller QT-intervaller.

Hemodynamiske studier med oral meksiletin gjennomført hos pasienter med normal eller unormal myokardialfunksjon har vist at legemidlet vanligvis bare har mindre effekter på minuttvolum, pulmonalt kapillærkiletrykk, venstreventrikulært endediastolisk trykk, pulmonalt diastolisk trykk, blodtrykk eller hjerterefrekvens.

Klinisk effekt og sikkerhet

Antiarytmiske legemidler i klasse I har ikke vist å forbedre overlevelse hos pasienter med ventrikulære arytmier.

Hos pasienter med pre-eksisterende ledningsavvik er undertrykkelse av sinusraten, forlengelse av sinusknutens gjenfinningstid, redusert ledningshastighet og økt effektiv refraktærperiode for det intraventrikulære ledningssystemet av og til observert.

Den antiarytmiske effekten av meksiletin er fastslått i kontrollerte komparative utprøvinger. Randomiserte placebokontrollerte studier har evaluert forskjellige meksiletindoser (sammensetning med umiddelbar frisetting 200–400 mg q8h og sammensetning med vedvarende frisetting 360 mg q12h) med primære endepunkter, forekomst av hyppig eller kompleks hjerterytmie, forekomst av hyppig eller kompleks hjerterytmie eller dødsfall og forekomst av tilfeller med tre eller flere premature ventrikulære komplekser (PVC). Behandling med meksiletin produserte en betydelig reduksjon av premature ventrikulære slag, parede slag og tilfeller av ikke-vedvarende ventrikeltakykardi

sammenlignet med placebo. Oppfølging etter 1, 4 og 12 måneder indikerte at ca. 30 % av pasientene i studiene hadde en reduksjon på 70 % eller mer i PVC. 40 % av pasientene fullførte ikke studiene på grunn av bivirkninger.

I randomiserte aktivt kontrollerte studier viste meksiletin lignende effekt sammenlignet med kinidin, prokainamid og disopyramid hos pasienter med legemiddelresistente ventrikkelyrmer. Elektrokardiografiske intervaller og Holter-opptak ble monitorert i 3–31 måneder. Pasienter som responderte på meksiletinbehandling, viste undertrykkelse av ventrikulær ektopisk frekvens på minst 55–70 % og undertrykkelse av VT på 72 %.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Dopital harde kapsler hos barn og ungdom i alderen 0 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Meksiletin absorberes enkelt fra mage-tarm-kanalen. Maksimale plasmakonsentrasjoner oppnås innen 2 til 4 timer etter oral administrasjon. Den systemiske biotilgjengeligheten til meksiletin er ca. 90 %.

Behandlingsområdet er ca. 0,5 til 2,0 µg/ml.

Farmakokinetikken til meksiletin påvirkes ikke av matinntak, men det anbefales å ta meksiletin etter mat for å redusere forekomst av gastrointestinale bivirkninger.

Distribusjon

Det åpenbare distribusjonsvolumet er stort (5 til 10 l/kg) og gjenspeiler den omfattende distribusjonen av legemiddelet til vev.

Proteinbinding er beregnet til ca. 55 til 70 %.

Meksiletin krysser placentabarrieren og skilles ut i morsmelk.

Biotransformasjon

Meksiletin metaboliseres hovedsakelig (90 %) i leveren av CYP2D6-enzymet og er også et substrat av CYP1A2. De metabolske veiene inkluderer aromatisk og alifatisk hydroksylering, dealkylering, deaminering og N-oksidering. Meksiletinmetabolitter sendes til videre konjugering med glukuronsyre (fase II-metabolisme) med hovedmetabolitter som er p-hydroksymeksiletin, hydroksy-metylmeksiletin og N-hydroksymeksiletin. Den terapeutiske aktiviteten skyldes den opprinnelige forbindelsen.

Farmakokinetikken til meksiletin karakteriseres av signifikant lavere total- og renal clearance, noe som fører til forlenget eliminasjonshalveringstid, høyere eksponering og lavere distribusjonsvolum i dårlige CYP2D6-metabolisatorer sammenlignet med omfattende metabolisatorer.

Eliminasjon

Eliminasjonshalveringstiden er 5–15 timer. Utskilling av meksiletin forekommer i hovedsak som metabolitter gjennom nyrene (90 % av dosen, herunder 10 % som uendret meksiletin).

Renal clearance varierer etter urinens pH, men dette er usannsynlig å ha klinisk signifikans.

Linearitet/ikke-linearitet

Et lineært forhold mellom meksiletindose og plasmakonsentrasjon er observert i doseområdet mellom 50 til 600 mg.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon forlenger eliminasjonshalveringstiden for meksiletin. Hos åtte pasienter med moderat til alvorlig leversykdom var gjennomsnittlig halveringstid ca. 25 timer.

I samsvar med den begrensede eliminasjonen av meksiletin i nyrene er det oppdaget liten endring i halveringstiden hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Hos åtte pasienter med kreatininclearance på mindre enn 10 ml/minutt var gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid i plasma 15,7 timer. Hos sju pasienter med kreatininclearance på 11–40 ml/minutt var gjennomsnittlig halveringstid 13,4 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, reproduksjonstoksitet og utvikling. De vanligste observerte effektene hos rotter og/eller hunder var oppkast, diaré, tremor, ataksi, krampeanfall og takykardi, men disse effektene er av uklar klinisk relevans.

Tidligere studier hos rotter på karsinogenitet hadde negative resultater, men dette resultatet er av uklar klinisk relevans siden det ikke er data fra studier utført i samsvar med aktuelle standarder.

Det negative genotoksitetpotensialet angir ikke en økt kreftfremkallende risiko for behandling med meksiletin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Dopital 50 mg harde kapsler

Kapselinnhold:

Maisstivelse

Silika, kolloidal vannfri (E551)

Magnesiumstearat (E572)

Kapselskall:

Titandioksid (E171)

Gelatin (E441)

Dopital 100 mg harde kapsler

Kapselinnhold:

Maisstivelse

Silika, kolloidal vannfri (E551)

Magnesiumstearat (E572)

Kapselskall:

Indigokarmin (E132)

Titandioksid (E171)

Gelatin (E441)

Dopital 200 mg harde kapsler

Kapselinnhold:

Maisstivelse

Silika, kolloidal vannfri (E551)

Magnesiumstearat (E572)

Kapselskall:

Indigokarmin (E132)

Titandioksid (E171)

Gelatin (E441)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC/aluminium blisterpakninger.

Pakningsstørrelse: 100 harde kapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 København NV
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

50 mg: 21-14135
100 mg: 21-14136
200 mg: 21-14137

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. september 2022
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

15.09.2022