

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Mis à jour : 12/10/2010

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MEXILETINE AP-HP 200 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de mexilétine..... 200 mg

Pour une gélule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des syndromes myotoniques (dystrophies myotoniques et myotonies non dystrophiques ou canalopathies).

4.2. Posologie et mode d'administration

Il convient de débuter le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG (voir rubrique 4.4).

Traitement symptomatique des syndromes myotoniques

Le traitement doit être débuté à la dose de 200 mg par jour (1 gélule par jour). La posologie quotidienne pourra être augmentée, si les symptômes cliniques le nécessitent, jusqu'à 600 mg par jour. Le traitement d'entretien varie donc de 1 à 3 gélules par jour, en prises régulièrement espacées sur la journée, à adapter selon l'intensité des symptômes et la réponse clinique.

Ne pas dépasser la posologie de 3 gélules par jour sans une surveillance cardiaque renforcée (voir rubrique 4.3).

Les gélules sont à prendre avec un verre d'eau en évitant la position allongée. En cas d'intolérance digestive, la prise au cours d'un repas est conseillée.

Utilisation chez l'enfant :

Compte-tenu de l'insuffisance de données concernant la sécurité d'emploi et l'efficacité dans cette population de patients, il est recommandé de ne pas utiliser ce médicament chez l'enfant.

Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques :

Les données disponibles ne permettent pas de définir des règles d'adaptation posologique dans cette population en raison de l'absence de données fiables d'exposition systémique en fonction du grade de l'insuffisance hépatique (voir rubrique 4.4).

L'utilisation de la mexilétine chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée se fera avec précaution. En l'absence de données, l'utilisation de la mexilétine chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère est déconseillée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Utilisation chez les patients insuffisants rénaux :

Aucune adaptation posologique ne semble devoir s'imposer chez ces patients. En l'absence de données, l'utilisation de la mexilétine chez les patients avec une insuffisance rénale sévère est déconseillée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

4.3. Contre-indications

La mexilétine ne doit jamais être utilisée dans les situations suivantes :

- hypersensibilité connue à la mexilétine, à l'un des excipients ou aux anesthésiques locaux,
- infarctus du myocarde (aigu ou ancien),
- insuffisance cardiaque,
- bloc de branche complet, bloc bifasciculaire, bloc auriculo-ventriculaire du 2^e et du 3^e degré, dysfonctionnement sinusal et maladie de l'oreillette, en l'absence d'appareillage,
- en association avec des médicaments donnant des torsades de pointe (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

La mexilétine agit au niveau cardiaque comme un agent anti-arythmique de type I b selon la classification de Vaughan Williams.

D'autres anti-arythmiques de la classe I ont été testés dans un essai randomisé multicentrique en double-aveugle (essai CAST) pour le traitement des troubles du rythme ventriculaire asymptomatiques et ne menaçant pas le pronostic vital chez des sujets ayant présenté un infarctus du myocarde de plus de 6 jours et de moins de 2 ans.

L'incidence de la mortalité et des arrêts cardiaques non mortels sous ces médicaments a été supérieure à celle observée dans le groupe contrôle sous placebo.

Comme pour les autres anti-arythmiques de classe I, il n'existe pas d'essai contrôlé mettant en évidence un effet bénéfique de la mexilétine dans le traitement des troubles du rythme en termes de survie ou de mort subite.

Effets pro-arythmiques

La mexilétine peut provoquer la survenue d'une arythmie ou aggraver une arythmie préexistante diagnostiquée ou non.

Un bilan cardiologique et un ECG sont recommandés avant la mise en route du traitement et, au cours du traitement, les contrôles ECG seront effectués avec une périodicité adaptée à chaque patient.

Compte tenu de l'effet pro-arythmogène des anti-arythmiques de classe I, notamment à l'étage ventriculaire, l'utilisation de ce traitement chez les patients traités pour un syndrome myotonique justifie un bilan cardiaque approfondi avant l'instauration du traitement, précocement (par exemple 48 heures après le début) pour évaluer la bonne tolérance cardiologique, puis de manière répétée au cours du suivi. L'apparition d'un trouble du rythme cardiaque doit faire réévaluer dans les plus brefs délais le bénéfice de la poursuite du traitement par la mexilétine.

Les dystrophies myotoniques de type 1 et 2 sont associées à un risque accru de complications rythmiques et conductives. Le rapport bénéfice risque doit être discuté au cas par cas en fonction du bénéfice sur la myotonie et du risque de complications rythmiques.

Patients insuffisants hépatiques et patients cirrhotiques

En l'absence de données, l'utilisation de la mexilétine chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère est déconseillée. Le métabolisme et l'élimination de la mexilétine sont retardés chez les patients ayant une cirrhose hépatique décompensée (Voir rubriques 4.2 et 5.2).

Patients insuffisants rénaux

En l'absence de données, l'utilisation de la mexilétine chez les patients avec une insuffisance rénale sévère est déconseillée (Voir rubriques 4.2 et 5.2).

Précautions d'emploi

Modifications électrocardiographiques

La mexilétine doit être administrée avec précaution chez les patients ayant des anomalies préexistantes de conduction.

La survenue sous traitement d'un bloc auriculo-ventriculaire, d'un bloc de branche complet permanent ou d'un bloc sino-auriculaire doit faire interrompre la mexilétine.

Un élargissement de QRS supérieur à 25 % des valeurs de base amènera à réduire la posologie.

En cas de modification de la posologie de mexilétine ou des traitements associés pouvant affecter la conduction cardiaque, les patients, notamment ceux présentant des anomalies de la conduction, seront étroitement surveillés par ECG.

Perturbations électrolytiques

L'hypokaliémie, l'hyperkaliémie ou encore l'hypomagnésémie peuvent favoriser les effets pro-arythmiques de la mexilétine et doivent donc être corrigées avant l'administration de mexilétine et surveillées au cours du traitement selon une périodicité adaptée à chaque patient.

Porteurs de stimulateurs cardiaques

Prendre en compte la possibilité d'une élévation de seuil.

Epilepsie

Une surveillance est recommandée chez les patients épileptiques, la mexilétine pouvant majorer le nombre de crises.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées

+ Médicaments anti-arythmiques donnant des torsades de pointes : amiodarone, bépridil, brétylium, disopyramide, dofétilide, hydroquinidine, ibutilide, quinidine, sotalol

Risque majoré de torsades de pointes potentiellement létales.

Associations déconseillées

+ Anti-arythmiques de la classe I (autres que ceux donnant des torsades de pointe) : cibenzoline, flécaïnide, lidocaïne, propafénone

La mexilétine ne doit pas être associée aux anti-arythmiques de la classe I, sauf cas exceptionnels, en raison du risque accru d'effets cardiaques indésirables (automatisme, conduction, arythmogénicité, inotropisme).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Médicaments anti-arythmiques d'autres classes

L'association avec des anti-arythmiques d'autres classes s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique et ECG étroite.

+ Fluvoxamine

Risque de majoration des effets indésirables de la mexilétine par inhibition de son métabolisme par la fluvoxamine.

Surveillance clinique et ECG.

Adaptation de la posologie de la mexilétine pendant le traitement par la fluvoxamine et après son

arrêt.

+ Inducteurs enzymatiques : phénytoïne (et, par extrapolation, fosphénytoïne), rifampicine

Diminution de l'activité, des concentrations plasmatiques et de la demi-vie de la mexilétine (augmentation de son métabolisme hépatique).

Surveillance clinique, ECG et éventuellement des concentrations plasmatiques de la mexilétine ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la mexilétine pendant le traitement par l'inducteur enzymatique et après son arrêt.

+ Théophylline (et, par extrapolation, aminophylline)

Augmentation de la théophyllinémie avec risque de surdosage en théophylline (diminution du métabolisme hépatique de la théophylline).

Surveillance clinique et éventuellement de la théophyllinémie ; s'il y a lieu, adaptation de la posologie de la théophylline pendant le traitement par la mexilétine et après son arrêt.

+ Association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, et/ou ralentissant la conduction intra-ventriculaire (bêta-bloquants, vérapamil et diltiazem, antidépresseurs tricycliques, anesthésiques locaux)

Nécessite une surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé et en début de traitement.

Associations à prendre en compte

+ Caféine

Augmentation des concentrations plasmatiques de caféine, par inhibition de son métabolisme hépatique par la mexilétine.

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu.

En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Il n'existe pas actuellement de données pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du chlorhydrate de mexilétine lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le chlorhydrate de mexilétine pendant la grossesse.

Allaitement

La mexilétine passant dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sur la base de ses propriétés pharmacodynamiques et des données de pharmacovigilance, la mexilétine peut être responsable d'une aggravation d'un trouble du rythme cardiaque préexistant ou de la survenue de nouveaux troubles. Elle est également susceptible d'entraîner des effets indésirables, à type de vertiges, de tremblements, de somnolence, d'état confusionnel et des troubles de la vision, exerçant une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les patients doivent donc être informés de ces risques.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés pendant le traitement par la mexilétine et sont classés en fonction de leur fréquence.

Très fréquent ($f \geq 1/10$) ; fréquent ($1/100 \leq f < 1/10$) ; peu fréquent ($1/1\ 000 \leq f < 1/100$) ; rare ($1/10$)

000 ≤ f < 1/1 000) ; très rare (f < 1/10 000) ; fréquence indéterminée : qui ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquence indéterminée : leucopénie, thrombocytopénie

Affections du système immunitaire

Fréquence indéterminée :

- Syndrome lupique, présence d'anticorps antinucléaires
- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse potentiellement fatal, incluant le plus souvent une éruption cutanée habituellement sévère et une ou plusieurs des manifestations suivantes : fièvre, lymphadénopathie, hyperéosinophilie, hyperlymphocytose, atteintes viscérales notamment hépatique et rénale.

Affections psychiatriques

Fréquent : somnolence

Fréquence indéterminée : hallucinations, états confusionnels transitoires

Affections du système nerveux

Très fréquent : sensations vertigineuses

Fréquent : tremblements, nystagmus, paresthésies, ataxie

Peu fréquent : convulsions, troubles d'élocution

Affections oculaires

Fréquent : vision floue

Fréquence indéterminée : diplopie

Affections cardiaques

Fréquent : palpitations

Peu fréquent : bradycardie

Fréquence indéterminée : blocs auriculo-ventriculaires de tous degrés, parfois syncopaux

Comme tous les médicaments ayant des effets anti-arythmiques et pro-arythmiques, la mexilétine peut provoquer l'aggravation de troubles du rythme préexistants ou l'apparition de nouveaux troubles du rythme (voir rubrique 4.4).

Affections vasculaires

Peu fréquent : hypotension

Fréquence indéterminée : collapsus

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquence indéterminée : fibrose pulmonaire

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : dyspepsies

Fréquent : nausées, vomissements, gastralgies

Fréquence indéterminée : ulcérations oesophagiennes de contact, troubles du goût

Affections hépato-biliaires

Fréquence indéterminée : élévation asymptomatique des enzymes hépatiques, atteintes hépatiques

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent : éruptions cutanées

Fréquence indéterminée : érythrodermie, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (cf. « Affections du système immunitaire »)

Troubles généraux

Fréquence indéterminée : bouffées de chaleur.

4.9. Surdosage

Symptômes

- neurologiques : paresthésies, confusion, hallucinations, convulsions.
- cardiaques : bradycardie sinusale, hypotension, collapsus, dans les cas extrêmes, arrêt cardiaque.

Traitement

Le traitement est essentiellement symptomatique.

La gravité des symptômes peut imposer la surveillance dans un service hospitalier. En cas de bradycardie avec hypotension, on peut utiliser l'atropine intraveineuse. En cas de convulsions, on peut utiliser les benzodiazépines.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique :

AUTRES MEDICAMENTS DES DESORDRES MUSCULO-SQUELETTIQUES - Code ATC : M09AX

La mexilétine, en bloquant les canaux sodiques modifie la cinétique de dépolarisation membranaire.

La mexilétine exerce son activité inhibitrice de dépolarisation en se fixant sur les canaux sodiques ouverts ; le blocage exercé augmente avec la fréquence de l'activité membranaire (inhibition fréquence dépendante).

Ainsi, la mexilétine est essentiellement active sur le blocage membranaire des fibres musculaires soumises à des décharges répétitives (notamment les muscles striés squelettiques). Elle améliore ainsi les symptômes myotoniques en diminuant la raideur musculaire par réduction du délai de décontraction musculaire. L'effet est observé à une dose quotidienne comprise entre 200 et 600 mg chez l'adulte.

Au niveau cardiaque, la mexilétine possède des propriétés antiarythmiques de la classe I b de la classification de Vaughan Williams. Ses caractéristiques sont :

- réduction de la vitesse maximale de dépolarisation de la cellule cardiaque par diminution de la conductance sodique dite rapide,
- potentiel de repos inchangé et durée du potentiel d'action peu modifiée ou raccourcie,
- absence d'effet sur le système sympathique,
- aucune action sur la fréquence cardiaque,
- léger effet inotrope négatif,
- allongement du temps de conduction infranodal, surtout si celui-ci est déjà augmenté à l'état basal.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par voie orale, la mexilétine est rapidement et presque complètement absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal. Chez le sujet sain, sa biodisponibilité absolue est d'environ 80%. Le taux plasmatique maximal est atteint environ 2 à 3 heures après administration d'une gélule.

Pour les doses variant de 100 à 600 mg, les concentrations plasmatiques de mexilétine augmentent proportionnellement à la dose. Il n'a pas été observé d'accumulation notable de mexilétine après administration répétée.

Distribution

La mexilétine se distribue rapidement et largement dans l'organisme. Le volume de distribution varie

de 5 à 9 l/kg.

La fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 55%.

La mexilétine traverse la barrière placentaire et diffuse dans le lait maternel.

Métabolisme

L'élimination de la mexilétine se fait essentiellement par voie métabolique. Sa demi-vie d'élimination est en moyenne de 10 heures (5 à 12 heures). La mexilétine est fortement métabolisée (90 % de la dose) au niveau hépatique en métabolites inactifs. Les réactions métaboliques observées sont des hydroxylations, désalkylations, désaminations, N-oxydation et glucuro-conjugaison. Les principaux métabolites sont la p-hydroxymexilétine, l'hydroxyméthylmexilétine et la N-hydroxymexilétine. La carbamoyl-glucuronidation est une autre voie métabolique majeure de la mexilétine (environ 30% de la dose).

L'administration prolongée de mexilétine n'a pas révélé de potentiel d'induction enzymatique.

Excrétion

L'excrétion se fait essentiellement par voie rénale (90% de la dose dont 10% sous forme inchangée).

Groupes à risque

- Insuffisants rénaux :

Peu de données sont disponibles dans ce groupe.

Toutefois, l'exposition systémique à la mexilétine ne semble pas modifiée chez l'insuffisant rénal léger ou modéré. La demi-vie d'élimination semble être légèrement plus longue chez l'insuffisant rénal sévère ou en stade terminal (Cl cr <10 ml/min).

En l'absence de données, l'utilisation de la mexilétine chez les patients avec une insuffisance rénale sévère est déconseillée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

- Insuffisants hépatiques :

Peu de données sont également disponibles dans ce groupe. Toutefois, des études conduites chez un petit effectif de patients cirrhotiques montrent une augmentation notable de l'exposition systémique à la mexilétine comparativement à celle observée chez le sujet sain (non cirrhotique). La clairance totale est diminuée d'un facteur 4 environ. La demi-vie et l'AUC sont augmentées d'un facteur 3 à 4 environ.

Chez les patients avec une insuffisance hépatique sévère, l'utilisation de la mexilétine est déconseillée (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans les études menées après administration intra-veineuse pendant un mois, la dose dénuée d'effet toxique (« no toxic effect level », NOTEL) était de 5 mg/kg chez le rat, 8 mg/kg chez le lapin, 3 mg/kg chez le chien et 4,5 mg/kg chez le singe. Les principaux effets observés chez le rat et/ou le chien étaient les vomissements, la diarrhée, le tremblement, l'ataxie, les convulsions et la tachycardie.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Excipients : acide silicique colloïdal, amidon de maïs, stéarate de magnésium.

Composants de l'enveloppe de la gélule : dioxyde de titane, érythrosine, gélatine, indigotine.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30, 50 ou 100 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

ASSISTANCE PUBLIQUE-HOPITAUX DE PARIS (AP-HP)
3 avenue Victoria
75100 Paris RP
France

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 322 809-2 ou 34009 322 809 2 6: 30 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 559 549-8 ou 34009 559 549 8 9: 50 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).
- 322 810-0 ou 34009 322 810 0 8: 100 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 19/06/1979

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/10/2010

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.