

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMINT-MEXILETINE

Capsules de chlorhydrate de mexilétine

Capsules de 100 mg et de 200 mg, chlorhydrate de mexilétine, Orale

USP

Antiarythmique

Mint Pharmaceuticals Inc.

6575 Davand Drive

Mississauga, Ontario, L5T 2M3

Date de l'approbation initiale : 30 mars 2023

Numéro de contrôle : 264506

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

MINT-MEXILETINE

(Chlorhydrate de mexilétine)

USP

Capsules de 100 mg et de 200 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Antiarythmique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

MINT-MEXILETINE (chlorhydrate de mexilétine) est, selon la classification de Vaughan-Williams, un antiarythmique de classe 1B doté de propriétés anesthésiques locales, dont l'activité et la structure sont semblables à celles de la lidocaïne.

La mexilétine bloque les canaux sodiques rapides du tissu cardiaque, en particulier ceux du réseau de Purkinje, sans intervention du système nerveux autonome. La mexilétine réduit la vitesse de croissance et l'amplitude du potentiel d'action, et diminue l'automatisme (augmente le seuil d'excitabilité) dans les fibres de Purkinje. Elle raccourcit la durée du potentiel d'action et, dans une moindre mesure, diminue la période réfractaire efficace dans les fibres de Purkinje. La mexilétine ne modifie généralement pas la vitesse de conduction, mais elle peut la ralentir chez les patients qui présentent une anomalie préexistante de la conduction. Chez ceux atteints d'une maladie du sinus préexistante, la mexilétine produit une dépression plus prononcée du rythme sinusal et/ou une prolongation du temps de récupération du nœud sinusal. La mexilétine n'a pas d'incidence importante sur le potentiel membranaire de repos ou sur l'automatisme du nœud sinusal, la fonction ventriculaire gauche, la tension artérielle systolique, la vitesse de conduction auriculoventriculaire (AV), le complexe QRS ou l'intervalle QT.

Les études hémodynamiques menées chez des patients jouissant d'une fonction myocardique normale et d'autres non ont montré que la mexilétine orale n'a généralement que des effets mineurs sur le débit cardiaque, la pression capillaire bloquée, la pression ventriculaire télédiastolique gauche, la pression pulmonaire diastolique, la pression sanguine ou la fréquence cardiaque.

Une légère augmentation de la résistance vasculaire sans effet inotrope négatif important a également été observée.

La mexilétine est absorbée d'emblée dans le tractus gastro-intestinal et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes dans les 2 à 4 heures suivant l'administration orale. La biodisponibilité générale de la mexilétine est d'environ 90 % et son important volume de distribution apparent (5 à 10 L/kg) témoigne de sa répartition abondante dans les tissus. On estime qu'environ 55 % à 70 % du médicament est lié aux protéines plasmatiques.

La concentration plasmatique optimale est d'environ 0,5 à 2 µg/mL. L'efficacité thérapeutique et la fréquence des effets indésirables augmentent proportionnellement aux concentrations sanguines. Les concentrations inférieures à 0,5 µg/mL ne produisent qu'une faible réponse thérapeutique, tandis que celles supérieures à 2 µg/L entraînent davantage d'effets indésirables, en particulier sur le SNC.

La mexilétine est éliminée principalement par métabolisme hépatique et environ 10 % du médicament est excrété tel quel dans l'urine. Chez l'homme, les principaux métabolites sont la 4-hydroxymexilétine et l'hydroxyméthylmexilétine, ainsi que les alcools correspondants, qui sont dépourvus d'activité antiarythmique. Le métabolite ayant la plus forte activité est la *N*-méthylmexilétine, dont la puissance équivaut à 20 % de celle de la mexilétine. Chez l'homme, l'excrétion urinaire de ce métabolite est inférieure à 0,5 %.

La mexilétine ne subit pas d'élimination de premier passage importante. Chez les patients atteints d'arythmies ventriculaires, la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est d'environ $12,1 \pm 4$ h (moyenne \pm ÉT), comparativement à $9,7 \pm 1,9$ h chez les volontaires sains. L'acidose urinaire augmente la clairance rénale de la mexilétine.

L'absorption retardée ou incomplète, de même que la prolongation de l'élimination du médicament ($t_{1/2}$ d'environ 24 heures), ont été associées à l'infarctus du myocarde.

Une prolongation de la demi-vie a également été observée chez des patients présentant un dysfonctionnement hépatique ($t_{1/2}$ d'environ 25 heures) ou d'insuffisance rénale (ClCr 10 mL/min : $t_{1/2} = 15,7$ h; ClCr 11 – 40 mL/min : $t_{1/2} = 13,4$ h), ou encore chez des patients exempts d'affection rénale ou hépatique, mais affligés d'une insuffisance ventriculaire gauche grave ($t_{1/2} \approx 15,4 \pm 5,8$ h) (voir Interactions médicamenteuses).

Les capsules MINT-MEXILETINE (chlorhydrate de mexilétine) à 100 mg et à 200 mg ont répondu aux critères de dispense de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification biopharmaceutiques comparativement aux concentrations respectives des capsules PrTEVA-MEXILETINE (chlorhydrate de mexilétine) (Teva Canada Limited).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Aucun antiarythmique ne réduit la fréquence de mort subite chez les patients présentant une arythmie ventriculaire asymptomatique. La plupart des antiarythmiques peuvent causer de dangereuses arythmies et certains, a-t-on montré, sont associés à une augmentation de la fréquence des cas de mort subite. Compte tenu donc de ces observations, le médecin doit évaluer avec soin le rapport entre les avantages et les risques du traitement antiarythmique chez tous les patients atteints d'arythmies ventriculaires.

MINT-MEXILETINE (chlorhydrate de mexilétine) est indiqué pour le traitement des arythmies ventriculaires documentées potentiellement mortelles, comme la tachycardie ventriculaire soutenue. La mexilétine peut également être employée pour le traitement des patients présentant une arythmie ventriculaire symptomatique documentée, lorsque les symptômes sont suffisamment prononcés pour justifier un traitement. Toutefois, en raison des effets proarythmiques de la mexilétine, l'emploi de ce médicament doit être réservé aux patients chez qui, de l'avis du médecin, les avantages du traitement sont nettement supérieurs aux risques.

Le traitement des patients atteints de tachycardie ventriculaire soutenue doit être amorcé en milieu hospitalier. L'hospitalisation peut également être nécessaire chez d'autres patients, dépendamment de l'état de leur fonction cardiaque et des affections cardiaques sous-jacentes dont ils sont atteints.

Les effets de la mexilétine n'ayant pas été suffisamment étudiés chez les patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde, l'emploi de ce médicament n'est pas recommandé dans ces circonstances.

CONTRE-INDICATIONS

MINT-MEXILETINE (chlorhydrate de mexilétine) est contre-indiqué en présence :

- 1) d'hypersensibilité connue à la mexilétine ou aux anesthésiques locaux de type amide (p. ex. pramoxine),
- 2) de bloc AV du deuxième ou du troisième degré en l'absence d'un stimulateur et
- 3) de choc cardiogénique.

MISES EN GARDE

Mortalité : Les résultats de l'essai CAST (*Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*), mené chez des patients ayant eu un infarctus du myocarde et atteints d'arythmies ventriculaires asymptomatiques, ont montré que le taux de mortalité et d'arrêts cardiaques non mortels observé chez les patients traités par l'éncaïnide ou le flécaïnide accusait une augmentation significative par rapport à celui observé dans le groupe témoin ayant reçu un placebo correspondant. L'essai CAST a été poursuivi selon un protocole révisé, avec pour seuls groupes les patients sous moricizine et ceux sous placebo, mais il a dû être interrompu prématurément, en raison d'un taux de mortalité tendant à la hausse chez les patients recevant la moricizine.

Il est difficile de dire si ces résultats sont également valables pour d'autres populations et d'autres antiarythmiques, mais à l'heure actuelle, il vaut mieux en tenir compte lors de l'emploi d'un antiarythmique quelconque.

Effets proarythmiques : La mexilétine, a-t-on signalé, aggrave les arythmies ou en induit chez certains patients. En effet, une aggravation d'arythmies préexistantes ou une induction d'arythmies nouvelles causées par la mexilétine ont été observées chez 3,8 % des 398 patients évaluables ayant participé aux essais cliniques contrôlés nord-américains. Quant à la fréquence signalée dans la documentation médicale, elle va de 8 % à 29 %.

D'autre part, un sous-groupe de patients atteints d'arythmies potentiellement mortelles ont été soumis soit à une stimulation électrique programmée, soit à une épreuve d'effort. Or parmi ceux-ci, 10 % à 15 % ont connu une exacerbation de leurs arythmies.

PRÉCAUTIONS

Insuffisance cardiaque ou hypotension : MINT-MEXILETINE (chlorhydrate de mexilétine) doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'hypotension ou d'insuffisance cardiaque, car cet agent peut diminuer la contractilité du myocarde.

Bloc AV : À condition d'être sous surveillance constante, les patients présentant un bloc AV du deuxième ou du troisième degré peuvent être traités par MINT-MEXILETINE s'ils portent un stimulateur ventriculaire opérationnel.

Troubles de la conduction : La prudence est de mise lorsque MINT-MEXILETINE est utilisé chez des patients atteints de bloc AV du premier degré, de dysfonctionnement du nœud sinusal (p. ex. maladie du sinus) ou de trouble de la conduction intraventriculaire préexistants.

Dyscrasies sanguines : Aucune dyscrasie sanguine n'a été observée lors des essais contrôlés, mais des cas de leucopénie, de neutropénie, d'agranulocytose et de thrombocytopénie ont été observés chez un petit nombre de patients ayant reçu le médicament dans la cadre du programme d'accès à titre humanitaire. Bien qu'aucune relation de cause à effet n'ait été clairement établie, une telle relation ne saurait être exclue, c'est pourquoi on recommande que les patients sous mexilétine fassent l'objet d'une surveillance hématologique appropriée, incluant, avant même le début du traitement, la réalisation d'un hémogramme, formule leucocytaire et numération plaquettaire comprises. Toute variation importante des paramètres hématologiques commande une évaluation minutieuse du patient et, au besoin, l'interruption du traitement par la mexilétine. En général, la numération globulaire retourne à la normale dans le mois qui suit l'interruption du traitement (voir Effets indésirables).

Hépatopathie : Étant donné que la mexilétine est métabolisée par le foie et qu'une prolongation de la demi-vie d'élimination a été signalée en présence de dysfonctionnement hépatique, les patients atteints d'hépatopathie doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lors du traitement par MINT-MEXILETINE. La même prudence s'impose chez les patients atteints de dysfonctionnement hépatique secondaire à l'insuffisance cardiaque.

Lésions hépatiques : Des troubles de la fonction hépatique ainsi que de rares cas de lésions hépatiques graves, dont la nécrose, ont été signalés en association avec le traitement par la mexilétine. On recommande donc une évaluation rigoureuse des patients dont les résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique sont anormaux ou qui présentent des signes ou symptômes de dysfonctionnement hépatique. En cas d'élévation continue ou persistante des enzymes hépatiques, on doit songer à interrompre le traitement.

pH urinaire : Étant donné que l'acidification de l'urine entraîne une augmentation marquée de l'excrétion rénale de la mexilétine, les patients qui prennent MINT-MEXILETINE ne devraient pas consommer en même temps des aliments qui modifient substantiellement le pH urinaire, ni prendre de médicaments qui ont le même effet.

Convulsions : MINT-MEXILETINE doit être employé avec prudence chez les patients qui ont des troubles convulsifs connus. Dans le cadre du programme d'accès à titre humanitaire, 0,2 % des patients, qui avaient ou non des antécédents, ont eu des convulsions. Le traitement a été interrompu chez 28 % d'entre eux.

Risques professionnels : Étant donné que la mexilétine peut exercer sur le système nerveux central des effets tels qu'étourdissements, sensation de tête légère, tremblements et troubles de la coordination, les patients doivent être mis en garde contre le danger d'effectuer des tâches exigeant de la vigilance mentale, du jugement ainsi qu'une bonne coordination physique (comme la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines) si de tels effets se produisent.

Hypokaliémie : Les antiarythmiques peuvent être inefficaces chez les patients hypokaliémiques. Par conséquent, le traitement des arythmies ventriculaires comprend obligatoirement la correction de toute carence éventuelle en potassium.

Grossesse : L'innocuité de la mexilétine n'ayant pas été établie durant la grossesse, les bienfaits potentiels du traitement par MINT-MEXILETINE doivent être confrontés aux risques possibles pour le fœtus chez les femmes enceintes ou susceptibles de l'être. Les études menées chez les animaux n'ont pas révélé d'effets embryotoxiques ou tératogènes.

Allaitement : La mexilétine se retrouve dans le lait maternel en concentrations comparables à celles observées dans le plasma. Il s'ensuit donc que si l'administration de la mexilétine est jugée nécessaire chez une mère qui allaite, celle-ci doit recourir à une autre forme d'alimentation pour son enfant.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de la mexilétine n'ayant pas été établies chez les enfants, l'emploi de ce médicament n'est pas recommandé chez les patients de ce groupe d'âge.

Épreuves de laboratoire :

La mexilétine ayant une structure chimique semblable à celle d'une amphétamine, elle interférerait avec la méthode utilisée pour le dépistage rapide de certains médicaments dans l'urine, ce qui pourrait donner lieu à des résultats faussement positifs, particulièrement pour les amphétamines. Il convient alors de recourir à une autre méthode plus spécifique afin de confirmer un résultat positif.

Interactions médicamenteuses :

Tocaïnide/lidocaïne : L'emploi concomitant de mexilétine et de lidocaïne ou de tocaïnide peut accentuer les effets indésirables sur le SNC.

Autres agents cardiovasculaires : En clinique, la mexilétine a été utilisée en association avec des glucosides cardiotoniques, avec d'autres antiarythmiques (quinidine, procaïnamide et disopyramide) et enfin avec des diurétiques et des anticoagulants sans que survienne aucun effet indésirable sérieux apparent. Dans certains cas, l'ajout d'un autre antiarythmique au schéma thérapeutique du patient a permis un meilleur contrôle de l'ectopie ventriculaire. Il est cependant possible que l'administration concomitante d'un autre agent entraîne des effets additifs et qu'il faille procéder à des ajustements posologiques.

La mexilétine n'a pas d'effet sur les taux sériques de digoxine.

Inducteurs des enzymes hépatiques : Les médicaments qui induisent les enzymes hépatiques, comme la phénytoïne, la rifampine ou le phénobarbital, augmentent la clairance non rénale de la mexilétine. Par conséquent, une augmentation de la dose de MINT-MEXILETINE peut être nécessaire chez les patients sous mexilétine qui commencent à prendre l'un de ces agents. Réciproquement, une diminution de la dose de MINT-MEXILETINE peut être nécessaire après l'interruption de l'administration de l'un ou l'autre de ces agents.

Cimétidine : La cimétidine, a-t-on signalé, exerce toute une gamme d'effets sur l'absorption et les taux plasmatiques de la mexilétine, aussi la survenue d'effets secondaires doit-elle être surveillée de près en cas de traitement concomitant.

Théophylline : Certains comptes rendus ont fait état d'une augmentation des taux sériques de théophylline par suite de l'administration concomitante de mexilétine. Divers effets secondaires, typiques de concentrations sériques élevées de théophylline, ont été observés, comme des nausées, des vomissements, des tremblements. Il est donc recommandé d'observer les patients qui reçoivent ces deux médicaments en concomitance, et de surveiller les concentrations sériques de théophylline. Une diminution de la dose de théophylline pourrait être nécessaire.

Métoclopramide : Le métoclopramide, de par son action sur la motilité gastrique, accélère l'absorption de la mexilétine et entraîne des concentrations sanguines de pointe plus élevées. Cependant, comme il n'a pas d'effet sur la biodisponibilité, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie d'entretien.

Agents qui modifient l'activité gastro-intestinale : Les analgésiques narcotiques, les anticholinergiques et l'hydroxyde de magnésium/aluminium retardent l'absorption de la mexilétine. Toutefois, comme la biodisponibilité et la clairance de la mexilétine n'en sont pas affectées, nul ajustement de la dose d'entretien de mexilétine n'est recommandé chez les patients qui reçoivent ces agents.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents de la mexilétine sont la douleur GI haute (22 %), la sensation de tête légère (8,6 %) et les tremblements (8 %). Ces effets sont généralement légers et réversibles à l'arrêt du traitement ou lorsque la posologie diminue. L'effet secondaire le plus grave est l'induction d'une arythmie ou l'aggravation d'une arythmie préexistante (voir MISES EN GARDE). Environ 16 % des patients sous mexilétine ont dû interrompre le traitement en raison d'effets indésirables. L'effet le plus fréquent à avoir motivé cette interruption était la douleur GI haute.

Des effets indésirables (fréquence ≥ 1 %) ont été observés chez 10 321 patients ayant reçu de la mexilétine lors d'essais cliniques contrôlés et ouverts. Dans la majorité des cas, ces patients étaient gravement malades et prenaient plusieurs médicaments.

Effets indésirables (fréquence \geq 1 %)

Système ou appareil	Fréquence	Effet indésirable
Appareil cardiovasculaire (voir MISES EN GARDE)	1	Arythmie
	1	Palpitations
	1	Insuffisance cardiaque
SNC	8,6	Sensation de tête légère
	8	Tremblements
	3,1	Troubles de la coordination
	2,5	Modification des habitudes de sommeil
	2,3	Faiblesse
	2,2	Fatigue
	1,8	Nervosité
	1,7	Obnubilation
	1,5	Paresthésie
	1,2	Dépression
Appareil digestif	22	Douleur GI haute
	2,3	Modification de l'appétit
	2	Constipation
	1,7	Douleurs/crampes/malaises abdominaux
	1,2	Diarrhée
	1	Sécheresse buccale
Appareil respiratoire	1	Dyspnée
Autres effets	2,1	Troubles de la vue
	1,7	Éruptions cutanées
	1,4	Céphalées

Les effets indésirables survenus chez moins de 1 % des patients sont indiqués ci-dessous en ordre décroissant de fréquence.

Lésion hépatique aiguë : Des résultats anormaux des tests de la fonction hépatique ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance, dont certains au cours des toutes premières semaines de traitement par le chlorhydrate de mexilétine. La plupart de ces résultats ont été observés en cas d'insuffisance cardiaque congestive ou d'ischémie, et leur relation avec le chlorhydrate de mexilétine n'a pas été établie.

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou syndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) : Des réactions médicamenteuses avec éosinophilie et symptômes généraux (syndrome DRESS) ont été signalées chez des patients qui recevaient de la mexilétine. Ce type de réaction se manifeste habituellement de la façon suivante : éosinophilie, fièvre, éruption cutanée, et/ou lymphadénopathie, en association avec d'autres atteintes organiques, comme l'hépatite, la néphrite, les anomalies hématologiques, la myocardite ou la myosite, ressemblant parfois à une infection virale aiguë. En cas de présomption d'hypersensibilité, interrompre l'administration de la mexilétine.

Hausse de la SGOT et lésion hépatique : Dans des essais contrôlés d'une durée de trois mois, des hausses de la SGOT supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale se sont produites chez environ 1 % des patients traités par la mexilétine et des patients du groupe témoin. Une hausse de la SGOT égale ou supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale a été observée chez environ 2 % des patients ayant reçu de la mexilétine dans le cadre du programme d'accès à titre humanitaire. La survenue de cette hausse a souvent coïncidé avec un événement clinique identifiable et des mesures thérapeutiques (p. ex. insuffisance cardiaque congestive, infarctus aigu du myocarde, transfusion sanguine, administration d'autres médicaments). Souvent asymptomatique et passagère, ladite hausse n'était généralement pas associée à une augmentation des taux de bilirubine et, la plupart du temps, il n'a pas été nécessaire de mettre fin au traitement. Une élévation marquée (> 1000 U/L) de la SGOT a été observée avant le décès chez quatre patients atteints d'une cardiopathie terminale (insuffisance cardiaque grave, choc cardiogénique).

Appareil cardiovasculaire : Syncope et hypotension, environ 6 patients sur 1000 dans chaque cas; bradycardie, environ 4 patients sur 1000; angine de poitrine/douleur angineuse, environ 3 patients sur 1000; œdème, bloc AV/troubles de la conduction et bouffées vasomotrices, environ 2 patients sur 100 dans chaque cas; arythmies auriculaires, hypertension et choc cardiogénique, environ 1 patient sur 1000 dans chaque cas.

SNC : Perte de mémoire temporaire, environ 9 patients sur 1000; hallucinations et autres changements psychologiques, environ 3 patients sur 1000 dans chaque cas; psychose et convulsions, environ 2 patients sur 1000 dans chaque cas; évanouissement, environ 6 patients sur 10 000.

Peau : Diaphorèse, alopecie, xérodémie (0,1 % à 1 %). De rares cas de dermatite exfoliative et de syndrome de Stevens-Johnson ont été signalés en association avec le traitement par la mexilétine.

Appareil digestif : Gaz abdominaux/météorisme, dysphagie, hoquet, dysgueusie, changements salivaires (0,1 % à 1 %). Inflammation des voies GI hautes, hémorragie GI haute, ulcère gastroduodéal, ulcération œsophagienne (< 0,1 %). Rares cas d'hépatite grave/nécrose hépatique aiguë.

Appareil génito-urinaire : Impuissance/diminution de la libido, retard/rétention mictionnels (0,1 % à 1 %). Insuffisance rénale (< 0,1 %).

Fonction hématologique : Thrombocytopénie (0,16 %), neutropénie (0,16 %), agranulocytose (0,16 %), leucopénie (0,11 %). Une agranulocytose a été observée chez 8 patients (dont deux présentaient une myélofibrose) ayant reçu le médicament dans le cadre du programme d'emploi d'urgence. Celle-ci s'est déclarée principalement après 1 à 6 semaines de traitement. Tous ces patients prenaient également du procainamide et/ou d'autres agents connus pour être associés à des troubles hématologiques. Quatre patients sont décédés. Des cas de lupus érythémateux disséminé ont aussi été signalés à la fréquence de 4/10 000 parmi les patients ayant reçu le médicament dans le cadre du programme d'emploi d'urgence.

Autres effets : Diaphorèse, environ 6 patients sur 1000; dysgueusie, environ 5 patients sur 1000; changements salivaires, perte des cheveux et impuissance/diminution de la libido, 4 patients sur 1000 dans chaque cas; malaise, environ 3 patients sur 1000; rétention/retard mictionnels, 2 patients sur 1000 dans chaque cas; hoquet, sécheresse de la peau, troubles au niveau du larynx et du pharynx et altération des muqueuses buccales, 1 patient sur 1000 dans chaque cas; syndrome lupique, environ 4 patients sur 10 000.

Épreuves de laboratoire : Résultats anormaux de l'exploration fonctionnelle hépatique, environ 5 patients sur 1000; AAN positifs et thrombopénie, environ 2 patients sur 1000 dans chaque cas; leucopénie (y compris neutropénie et agranulocytose), environ 1 patient sur 1000; myélofibrose, environ 2 patients sur 10 000 patients.

Les comptes rendus de pharmacovigilance font état de cas isolés, signalés spontanément, de modifications pulmonaires, y compris de fibrose et d'infiltration pulmonaires pendant le traitement par la mexilétine en association ou non avec d'autres médicaments ou maladies qui sont connus pour leur toxicité pulmonaire. Aucune relation de cause à effet avec la mexilétine n'a été établie. De plus, des comptes rendus isolés de pharmacovigilance font état de cas de somnolence, de nystagmus, d'ataxie, de dyspepsie, de réactions d'hypersensibilité et d'exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive chez certains patients présentant une altération préexistante de la fonction ventriculaire. De rares cas de pancréatite associés à la mexilétine ont été signalés.

Une hausse de l'ALT (SGPT) égale ou supérieure à 3 fois la limite supérieure de la normale a été observée chez environ 2 % des patients ayant reçu de la mexilétine dans le cadre du programme d'accès à titre humanitaire. La survenue de cette hausse a souvent coïncidé avec un événement clinique identifiable (p. ex. insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde) et des mesures thérapeutiques (p. ex. transfusion sanguine, administration d'autres médicaments). Souvent asymptomatique et passagère, ladite hausse n'était généralement pas associée à une augmentation des taux de bilirubine et, la plupart du temps, il n'a pas été nécessaire de mettre fin au traitement. Une élévation marquée (> 1000 U/L) de l'AST (SGOT) a été observée avant le décès chez quatre patients atteints d'une cardiopathie terminale (insuffisance cardiaque grave, choc cardiogénique).

À l'étranger, de rares cas de lésions hépatiques graves, dont la nécrose hépatique, ont été signalés en association avec le traitement par la mexilétine après la commercialisation du produit (voir PRÉCAUTIONS).

Les comptes rendus de pharmacovigilance font état de cas isolés, signalés spontanément, de modifications pulmonaires, y compris de fibrose pulmonaire en association avec d'autres médicaments ou maladies connus pour leur toxicité pulmonaire. Aucune relation de cause à effet avec la mexilétine n'a été établie.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Surdosage : Symptômes : Le surdosage de mexilétine a entraîné les effets suivants : nausées, hypotension, bradycardie, paresthésie, bloc de branche gauche, asystole, convulsions et mort.

Traitement : Prodiguer un traitement de soutien, lequel peut comprendre le lavage gastrique ainsi que l'administration d'atropine pour les complications cardiovasculaires. D'après les études menées chez les animaux, les benzodiazépines ont un effet protecteur contre les convulsions induites par la mexilétine. L'acidification de l'urine augmente l'élimination de la mexilétine.

Sur les 11 cas de surdosage signalés, 3 se sont soldés par le décès. Le premier cas est celui d'un jeune homme de 22 ans en bonne santé qui avait ingéré environ 4,4 g de mexilétine. Celui-ci présentait des symptômes de paresthésie, de nausées et de convulsions généralisées. Lors de son admission à l'hôpital, son pouls était de 15 bpm et sa pression sanguine n'a pas pu être mesurée. Son ÉCG montrait un bloc cardiaque complet avec un rythme d'échappement lent suivi d'une asystole ventriculaire. Ce jeune homme n'a répondu à aucun traitement. Au moment de son décès, son sang contenait de 34 à 37 µg de mexilétine par millilitre.

Le deuxième cas est celui d'un sujet de sexe masculin ayant commencé à avoir des convulsions chez lui, après avoir pris une quantité indéterminée de mexilétine. Ni le diazépam, ni la phénytoïne, ni le phénobarbital ne sont venus à bout des convulsions et le patient est mort des suites d'une aspiration et de fibrillation ventriculaire. L'autopsie, effectuée 26 heures après son décès, a révélé une concentration de mexilétine de 25 µg/mL dans le sang cardiaque.

Les détails entourant le décès de la troisième victime ne sont pas connus.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie optimale doit être établie au cas par cas, en fonction de la réponse et de la tolérance du patient.

La dose initiale suggérée est de 200 mg 3 fois par jour. Cette posologie peut être portée à un maximum de 1200 mg par jour, administrés en 3 ou 4 doses fractionnées. L'augmentation de la dose doit se faire par paliers posologiques de 100 mg 3 f.p.j., et au moins 3 jours doivent séparer chaque modification de la dose. La réponse thérapeutique s'obtient généralement avec une dose de 600 à 900 mg/jour. Une petite proportion de patients, ainsi que ceux qui sont atteints d'une maladie hépatique grave, peuvent avoir besoin de doses plus faibles, par exemple 100 mg 3 ou 4 fois par jour, étant donné que ces doses produisent des taux plasmatiques efficaces chez certains patients.

Une dose d'attaque de 400 mg, suivie, 8 heures plus tard, de 200 mg trois fois par jour, peut être administrée lorsque l'arythmie ventriculaire doit être maîtrisée rapidement.

La mexilétine doit être administrée avec une grande quantité de liquide, des aliments et/ou un antiacide.

On ne dispose pas d'information concernant le schéma posologique approprié lorsqu'il est question de substituer la mexilétine à la lidocaïne intraveineuse.

On recommande, lorsque l'on passe de la lidocaïne à la mexilétine, d'interrompre la perfusion de lidocaïne au moment où le patient reçoit sa première dose orale de mexilétine, mais de laisser la tubulure de perfusion en place, pour le cas où l'arythmie se manifesterait de nouveau et qu'il fallût administrer de la lidocaïne additionnelle pour la supprimer. Il faut dans ce cas tenir compte de la similitude entre les effets indésirables de la lidocaïne et ceux de la mexilétine et envisager la possibilité que ceux-ci soient additifs.

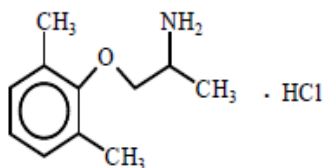
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : Chlorhydrate de mexilétine

Nom chimique : Chlorhydrate de 2-Propanamine, 1-(2,6-diméthylphénoxy), (±)-
(±) Chlorhydrate de 1-méthyl-2-(2,6-xyliloxy)éthylamine

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$ Masse moléculaire : 215,72

Description : Le chlorhydrate de mexilétine est une poudre cristalline presque inodore, de couleur blanche ou presque blanche. Il est entièrement soluble dans l'eau, le méthanol et l'éthanol, modérément soluble dans le chloroforme et pratiquement insoluble dans l'éther. Son intervalle de fusion est de 202,30 °C – 203,47 °C.

CONSERVATION ET STABILITÉ : Conserver dans des contenants hermétiques entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière.

FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration/Composition	Ingrédients non-médicinaux
Orale	Capsule à 100 mg	<p>Silice colloïdale, stéarate de magnésium, amidon prégélifié</p> <p>Tunique de la capsule : FD&C bleu n° 1, FD&C rouge n° 3, FD&C rouge n° 40, FD&C jaune n° 6, gélatine, eau purifiée, laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane</p> <p>Encre d'impression : Alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, propylèneglycol, hydroxyde de potassium, eau purifiée, gomme laque, forte solution d'ammoniaque, dioxyde de titane</p>
	Capsule à 200 mg	<p>Silice colloïdale, stéarate de magnésium, amidon prégélifié</p> <p>Tunique de la capsule : FD&C jaune n° 6, gélatine, eau purifiée, dioxyde de titane</p> <p>Encre d'impression : Oxyde de fer noir, alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, propylèneglycol, hydroxyde de potassium, eau purifiée, gomme laque, forte solution d'ammoniaque</p>

MINT-MEXILETINE (chlorhydrate de mexilétine) est offert dans les teneurs suivantes :

100 mg : Poudre blanche dans une capsule de gélatine dure, à coiffe de couleur écarlate opaque et à corps de couleur orange opaque, portant la marque « A36 » imprimée en blanc sur la coiffe et la marque « 100 » sur le corps. Offert en flacons de 100.

200 mg : Poudre blanche dans une capsule de gélatine dure, à coiffe et à corps de couleur orange opaque, portant la marque « A28 » imprimée en blanc sur la coiffe et la marque « 200 » imprimée en noir sur le corps. Offert en flacons de 100.

Emballage :

Les capsules MINT-MEXILETINE à 100 mg et à 200 mg sont offertes en flacons de polyéthylène de haute densité (PEHD) de 100 capsules.

PHARMACOLOGIE

In vitro :

Les expériences physiologiques menées sur des tissus isolés ont montré que, en concentrations thérapeutiques, la mexilétine allonge le temps de conduction sino-auriculaire (5×10^{-6} M) et augmente la durée du potentiel d'action auriculaire (10^{-7} M) mais n'a pas d'effet sur la longueur du cycle spontané. La mexilétine diminue la vitesse de croissance du potentiel d'action (10^{-6} M) ainsi que la durée du potentiel d'action dans les fibres de Purkinje (5×10^{-6} M). Les études ont également montré que la mexilétine allonge de manière importante la conduction entre les fibres de Purkinje et le muscle ventriculaire, mais seulement en concentrations toxiques (10^{-4} M).

La concentration de mexilétine requise pour produire une réduction de 30 % de la fréquence de battements spontanés de l'oreillette isolée du cobaye a été d'environ 37 mg/L. Pour une réduction de 50 %, il a fallu une concentration de 52 mg/L. L'amplitude de la contraction des fibres musculaires de l'oreillette isolée du lapin a accusé une diminution de 31 % et de 42 % après que la préparation eut été exposée pendant 2 heures à des concentrations de 3 µg/mL et de 5 µg/mL respectivement.

Dans un modèle de cornée de lapin, la mexilétine a produit un effet anesthésique local à la concentration de 0,5 %.

In vivo :

Chez le chien, l'administration de doses de mexilétine de 2 et 4 mg/kg par injection intraveineuse n'a entraîné aucune variation de la conduction intra-auriculaire ou intraventriculaire dans le cœur battant spontanément ou stimulé (120 bpm). La dose de 4 mg/kg a entraîné une prolongation de 17 % du temps de conduction AV chez les chiens dont le cœur battait spontanément et de 32 % chez ceux dont les battements cardiaques étaient stimulés. Les deux doses ont réduit la fréquence cardiaque, de 12 % et de 13 % respectivement.

Chez des chiens anesthésiés, l'administration intraveineuse de doses de mexilétine de 2 mg/kg et de 4 mg/kg a produit, lors d'une expérience, une diminution de respectivement 17 % et 32 % de la

contractilité ($[dp/dt]_{max}$).

L'administration intraveineuse de doses de mexilétine allant jusqu'à 1 mg/kg chez des chats et des chiens anesthésiés n'a pas eu d'effet sur la pression ou le débit artériels. La pression du ventricule gauche et la pression diastolique ont augmenté de 1,1 et de 1,6 mmHg aux doses de 2 et de 4 mg/kg respectivement, et la pression systolique du ventricule droit a diminué de 4 et de 2 mmHg à ces doses respectives. Les pressions aortiques systolique et diastolique n'ont pas changé à la dose de 2 mg/kg, mais à 4 mg/kg, elles ont accusé une diminution de 17 % et 20 % respectivement. Tous les autres paramètres mesurés sont demeurés invariables.

Des interactions entre la mexilétine et plusieurs autres médicaments ont été observées chez la souris.

Des effets plus qu'additifs sur la DL_{50} ont été observés entre : la mexilétine i.v. et la lidocaïne; la mexilétine orale et le vérapamil oral; la mexilétine i.v. et orale et la quinidine i.v. et orale; la mexilétine i.v. et le propranolol i.v.; la mexilétine orale et le procaïnamide oral; la mexilétine i.v. et la procaïne i.v.

Chez le poussin, le chlordiazépoxyde, l'oxazépam, le diazépam et le phénobarbital ont conféré une protection contre les convulsions et le décès induits par la mexilétine.

Les interactions entre la mexilétine et le propranolol sur la fonction cardiovasculaire ont été observées chez le chien anesthésié. Des chiens ont reçu séquentiellement 0,3 mg/kg de propranolol, 2 mg/kg de mexilétine, 0,6 mg/kg de propranolol et 4 mg/kg de mexilétine. L'intervalle approprié a été respecté entre chaque dose intraveineuse. En sus de celles produites par le propranolol, les variations statistiquement significatives suivantes ont été observées après l'administration de la mexilétine : réduction de 8 % de la fréquence cardiaque (dose faible), réduction de 8 % (dose faible) et de 21 % (dose élevée) de la pression systolique du ventricule gauche, augmentation de 29 % (dose faible) et de 313 % (dose élevée) de la pression télédiastolique ventriculaire gauche, réduction de la vitesse d'augmentation maximale de la pression ($[dp/dt]_{max}$) de 22 % à la dose faible et de 41 % à la dose élevée, réduction de 8 % de la pression systolique ventriculaire droite à la dose faible, réduction de la pression systolique aortique de 6 % et 19 % aux doses faible et élevée respectivement, réduction de la pression aortique diastolique de 22 % à la dose élevée, diminution

de 19 % (dose faible) et de 30 % (dose élevée) du débit aortique, diminution de 24 % (dose faible) et de 23 % (dose élevée) du débit fémoral, allongement de 12 % (dose faible) du temps de contraction isométrique et prolongation du temps de conduction auriculoventriculaire (PQ) de 4 % à la dose faible.

La mexilétine, a-t-on montré, possède une activité anticonvulsivante, pour laquelle la DE₅₀ orale, dans le test d'électrochoc d'intensité maximale, s'est chiffrée à 19 – 28 mg/kg chez la souris. L'administration intrapéritonéale de 10 mg/kg a également protégé les animaux contre les convulsions induites par la stimulation électrique et la stimulation chimique de l'amygdale.

La mexilétine n'a pas d'effet antagoniste à l'endroit des récepteurs α -adrénergiques ou β -adrénergiques et n'est pas un antagoniste du calcium.

TOXICOLOGIE

<u>Toxicité aiguë</u>		
Espèce	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	po	260 – 400
	sc	170 – 255
	im	128 – 135
	ip	125 – 140
	iv	35 – 50
Rat	po	330 – 630
	sc	500 – 720
	im	190 – 260
	ip	76 – 79
	iv	27 – 30
Chien	po	112 – 356
	sc	65 – 85
	iv	18 – 60

Les symptômes de toxicité étaient l'ataxie, l'excitation, la mydriase et les convulsions.

Toxicité subaiguë et toxicité chronique :

Au cours d'une étude de 13 semaines sur la toxicité orale, des rats ont reçu des doses de mexilétine de 15, 30, 60 ou 150 mg/kg (cette dernière a été portée à 175 mg/kg la 7^e semaine et à 200 mg/kg la 9^e). Une diminution du gain pondéral et une infiltration graisseuse des hépatocytes ont été observées dans les deux groupes ayant reçu les doses les plus élevées.

Deux expériences d'une durée de 26 semaines ont été menées chez des rats, qui ont reçu des doses de 20, 40, 80 ou 120 mg/kg. Des convulsions ont été observées chez les animaux du groupe sous 80 mg/kg et chez la plupart des rats ayant reçu la dose la plus élevée.

Le taux de mortalité était plus élevé dans le groupe à 120 mg/kg. Ont été observées une augmentation du poids des surrénales chez les mâles et une augmentation du poids des ovaires et de la thyroïde chez les femelles.

Des doses orales de 3, 9 et 15 mg/kg (cette dernière a été portée à 20 mg/kg le 29^e jour et à 30 mg/kg le 57^e) de mexilétine ont été administrées pendant 13 semaines à des chiens. Les vomissements ont été plus fréquents chez les animaux traités. Une infiltration graisseuse des fibres myocardiques a été observée chez les animaux des groupes ayant reçu les doses intermédiaire et élevée et une infiltration graisseuse périphérique des hépatocytes a été notée chez un animal ayant reçu la dose élevée.

Deux études additionnelles, d'une durée de 27 et 52 semaines, ont été menées. Les doses utilisées étaient de 5, 10, 20 et 40 mg/kg. Une hausse transitoire de la fréquence cardiaque a été observée et 3 des 6 animaux ayant reçu la dose élevée lors de l'étude de 52 semaines sont décédés, après 36 semaines de traitement. Ataxie, tremblements, salivation excessive et convulsions ont été observés à la dose de 40 mg/kg. Une infiltration graisseuse des hépatocytes a été observée dans l'une des deux études chez un animal ayant reçu 20 mg/kg ainsi que chez 4 chiens du groupe à 40 mg/kg.

Des chiens ont reçu des doses intraveineuses de mexilétine de 1,5, 3 ou 13,5 mg/kg pendant 4 semaines. La dose élevée a produit une incoordination musculaire, de l'ataxie et des convulsions. La fréquence cardiaque a également subi une hausse transitoire.

Une expérience de 4 semaines a été effectuée chez des singes, qui ont reçu des doses de 1,5, 4,5 et

12 mg/kg de mexilétine par voie intraveineuse. Ataxie, incoordination musculaire et convulsions ont été observées dans le groupe ayant reçu la dose élevée.

Les manifestations suivantes ont été observées dans une expérience de 18 mois, au cours de laquelle des rats ont reçu des doses de 20, 40 ou 240 mg/kg de mexilétine par voie orale : diminution de l'appétit et du gain pondéral et hausse de la SGPT et de la phosphatase alcaline dans le groupe à dose élevée. L'examen histologique n'a révélé aucune modification induite par le médicament.

Des doses orales de 5, 10, 20 et 40 mg/kg de mexilétine ont été administrées à des chiens pendant 1 an. Ce traitement a causé de fréquents vomissements chez les animaux des groupes à 20 et à 40 mg/kg. Une salivation excessive, de l'ataxie, des tremblements, des convulsions, une hausse passagère de la fréquence cardiaque ainsi que trois décès ont été observés dans le groupe ayant reçu la plus élevée des doses. Une stéatose hépatique a été observée chez 1 des six animaux témoins, chez 2 des 6 animaux du groupe à dose faible et chez 2 des 6 animaux du groupe recevant la dose intermédiaire.

Pouvoir mutagène :

Aucun signe d'activité mutagène n'a été observé jusqu'à concurrence de 3000 µg de mexilétine/boîte de Pétri lors de tests d'Ames sur *Salmonella thyphimurium*.

Pouvoir carcinogène :

Des expériences, d'une durée de 18 mois chez la souris et de 2 ans chez le rat, ont été effectuées pour évaluer le pouvoir carcinogène de la mexilétine administrée par voie orale à des doses allant jusqu'à 160 mg/kg et 240 mg/kg respectivement. Ces études ont montré que la mexilétine n'exerce pas d'effets tumorigènes ou carcinogènes.

Reproduction et tératologie

Des études sur la fécondité ont été effectuées chez des rates auxquelles des doses orales de 20, 40 et 60 mg/kg ont été administrées deux semaines avant l'accouplement ainsi que durant toute la gestation. Les résultats montrent que la mexilétine n'a pas eu d'effet sur la spermatogenèse, l'ovogenèse ou la fécondité. Une expérience semblable a été menée durant les périodes périnatale et postnatale. Les rates ont reçu durant la gestation et l'allaitement des doses allant jusqu'à

60 mg/kg/jour, traitement qui n'a eu d'effet ni sur le développement ou le comportement des petits durant l'élevage, ni sur la reproduction de la génération F₁.

Des expériences visant à déterminer si la mexilétine exerce des effets tératogènes ont été menées chez des souris, des rats et des lapins. Les premières et les troisièmes ont reçu des doses de 40 et 80 mg/kg, tandis que les seconds ont reçu des doses de 50 et 100 mg/kg. Le médicament a été administré du 6^e au 18^e jour de la gestation. Bien que les doses les plus élevées de mexilétine aient produit des effets toxiques (des convulsions en général) chez les femelles gravides, aucun signe d'embryotoxicité ou de tératogénicité n'a été observé.

Dernière approbation : le 30 mars 2023

RÉFÉRENCES

1. Abinader EG, Cooper M. Mexiletine. Use in control of chronic drug-resistant ventricular arrhythmias. *JAMA* 1979; 242:337-9.
2. Achuff SC, et al. Mexiletine in the prevention of ventricular arrhythmias in acute myocardial infarction. *Postgrad Med J* 1977; 53:163-4.
3. Baudinet G, et al. Pharmacokinetics of mexiletine in renal insufficiency. *Acta Cardiol* 1980; Suppl. 25:55-65.
4. Beckett AH, Chidomere EC. The distribution, metabolism and excretion of mexiletine in man. *Postgrad Med J* 1977; 53:60-6.
5. Campbell NPS, et al. Observations on haemodynamic effects of mexiletine. *Br Heart J* 1979; 41:182-6.
6. Chew CYC, Collett J, Singh BN. Mexiletine: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in arrhythmias. *Drugs* 1979; 17:161-81.
7. Danneberg PB, Shelley JH. The pharmacology of mexiletine. *Postgrad Med J* 1977; 53:25-9.
8. Duff HJ, et al. Mexiletine/quinidine combination therapy: electrophysiologic correlates of anti-arrhythmic efficacy. *Clin Invest Med* 1991; 14:476-83.
9. Duff HJ, et al. Mexiletine in the treatment of resistant ventricular arrhythmias: Enhancement of efficacy and reduction of dose-related side effects by combination with quinidine. *Circulation* 1983; 67:1124-8.
10. Duff HJ, et al. Molecular basis for the antigenicity of lidocaine analogs: Tocainide and mexiletine. *Am Heart J* 1984; 107:585-9.
11. Frank SE, Snyder JT. Survival following severe overdose with mexiletine, nifedipine, and nitroglycerine. *Am J Emerg Med* 1991; 9:43-6.
12. Gottlieb SS, Weinberg M. Comparative hemodynamic effects of mexiletine and quinidine in patients with severe left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1991; 122:1368-74.
13. Harper RW, Olsson SB, Varnauskas E. The effect of mexiletine on the electrophysical properties of the intact human heart. *Scand J Clin Lab Invest* 1977; 37:503-7.
14. Haselbarth V, Doevendans JE, Wolf M. Kinetics and bioavailability of mexiletine in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29:729-36.

15. Hurwitz A, et al. Mexiletine effects on theophylline disposition. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50:299-307.
16. Iwamura N, et al. Electrophysiological action of a new antiarrhythmic agent on isolated preparations of the canine purkinje fiber and ventricular muscle. *Cardiol* 1976; 61:329-40.
17. Katz A, Buskila D, Sukenik S. Oral mexiletine-theophylline interaction. *Int J Cardiol* 1987; 17:227-8.
18. Leahey EB, et al. The effect of quinidine and other oral antiarrhythmic drugs on serum digoxin – a prospective study. *Ann Intern Med* 1980; 92:605-8.
19. Mackintosh AF, Jequier P. Fatal mexiletine overdose. *Postgrad Med J* 1977; 53:134.
20. McComish M, Robinson C, Kitson D, Jewitt DE. Clinical electrophysiological effects of mexiletine. *Postgrad Med J* 1977; 53:85-91.
21. Middleton D. Baseline pharmacology, electrophysiology and pharmacokinetics of mexiletine. *Acta Cardiol* 1980; Suppl. 25:45-53.
22. Monk JP, Brogden RN. Mexiletine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the treatment of arrhythmias. *Drugs* 1990; 40:374-411.
23. Nitsch J, Steinbeck G, Luderitz B. Increase of mexiletine plasma levels due to delayed hepatic metabolism in patients with chronic liver disease. *Eur Heart J* 1983; 4:810-4.
24. Pozenel H. Haemodynamic studies on mexiletine, a new antiarrhythmic agent. *Postgrad Med J* 1977; 53:78-80.
25. Prescott LF, Pottage A, Clements JA. Absorption, distribution and elimination of mexiletine. *Postgrad Med J* 1977; 53:50-5.
26. Saunamaki KI. Haemodynamic effects of a new anti-arrhythmic agent, mexiletine (KO 1173) in ischaemic heart disease. *Cardiovasc Res* 1975; 9:788-92.
27. Singh BN, Vaughan Williams EM. Investigations of the mode of action of a new antidysrhythmic drug, KO 1173. *Br J Pharmacol* 1972; 44:1-9.
28. Stoysich AM, et al. Influence of mexiletine on the pharmacokinetics of theophylline in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1991; 31:354-7.
29. Velebit V, et al. Aggravation and provocation of ventricular arrhythmias by antiarrhythmic drugs. *Circulation* 1982; 65:886-94.

30. Wing LMH, et al. The effect of metoclopramide and atropine on the absorption of orally administered mexiletine. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9:505-9.
31. Yamaguchi I, Singh BN, Mandel WJ. Electrophysiological actions of mexiletine on isolated rabbit atria and canine ventricular muscle and Purkinje fibres. *Cardiovasc Res* 1979; 13:288-96.
32. US FDA Summary Basis for Approval for Mexitil® (mexiletine hydrochloride), NDA #18-873:1-142.
33. US FDA Medical Officer Review for Mexitil® (mexiletine hydrochloride), NDA #18-873:1-95.
34. US FDA Review and Evaluation of Pharmacology Data for Mexitil® (mexiletine hydrochloride), NDA #18-873:1-22.
35. US FDA Medical Officer's Short Form Review for Mexitil® (mexiletine hydrochloride), NDA #18-873:1-13.
36. CPS (30^e édition) 1995. Association des pharmaciens du Canada, Ottawa, Ontario, Canada 1995:798-9.
37. Monographie de Mexitil® (capsules de chlorhydrate de mexilétine), Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée., Date de révision : 9 mars 1989.
38. Monographie de produit – Capsules TEVA-MEXILETINE, 100 et 200 mg. Teva Canada Inc. Date de révision : le 2 octobre 2020. Numéro de contrôle 238065.