

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

P^rTEVA-MEXILETINE

Chlorhydrate de mexilétine

Capsules de 100 mg et de 200 mg destinées à la voie orale

USP

Antiarythmique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto, Ontario
Canada M1B 2K9

Date d'autorisation initiale :
Le 24 décembre 1996

Date de révision :
Le 27 novembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 272846

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

Aucune	
--------	--

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Cas particuliers	10
7.1.1 Grossesse.....	10
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants.....	10
7.1.4 Personnes âgées.....	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.1 Aperçu des effets indésirables	10
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	11
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	14
9.4 Interactions médicament-médicament	14
9.5 Interactions médicament-aliments.....	15
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales.....	16
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	16
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
10.1 Mode d'action	16
10.2 Pharmacodynamie	16
10.3 Pharmacocinétique	18
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	19
12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	19

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	20
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	20
14 ESSAIS CLINIQUES	21
14.2 Études de biodisponibilité comparatives.....	21
15 MICROBIOLOGIE	22
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	22
17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....	24
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS	25

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TEVA-MEXILETINE (chlorhydrate de mexilétine) est indiqué pour :

- le traitement des arythmies ventriculaires documentées potentiellement mortelles, comme la tachycardie ventriculaire soutenue;
- le traitement des patients présentant une arythmie ventriculaire symptomatique documentée, lorsque les symptômes sont suffisamment prononcés pour justifier un traitement. En raison de ses effets proarythmiques, la mexilétine devrait être réservée aux patients chez lesquels, de l'avis du médecin, les avantages du traitement dépassent nettement les risques.

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de la mexilétine n'ayant pas été établies chez les enfants, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Aucune donnée n'est disponible.

2 CONTRE-INDICATIONS

- TEVA-MEXILETINE est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament, aux ingrédients, médicinaux ou non, de la préparation ou aux constituants du contenant. Pour en connaître la liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Hypersensibilité aux anesthésiques locaux de type « amide » (p. ex. lidocaïne).
- Bloc auriculoventriculaire (bloc AV) du troisième degré en l'absence de stimulateur cardiaque.
- Choc cardiogénique.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

- **Mortalité**

Aucun antiarythmique ne s'est révélé réduire la survenue de mort subite chez les patients atteints d'arythmie ventriculaire asymptomatique. La plupart des antiarythmiques peuvent causer de dangereuses arythmies, et certains ont été associés à une augmentation de la fréquence de morts subites. Compte tenu donc de ce qui

précède, le médecin doit évaluer avec soin les risques et les avantages du traitement antiarythmique chez tout patient qui souffre d'arythmies ventriculaires.

- **Insuffisance hépatique aiguë**

Des anomalies de la fonction hépatique et, dans de rares cas, des lésions hépatiques graves, dont la nécrose hépatique, ont été signalées en association avec le traitement par la mexilétine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Une petite proportion de patients, ainsi que ceux qui sont atteints d'une maladie hépatique grave, peuvent avoir besoin de doses plus faibles, étant donné que ces doses produisent des taux plasmatiques efficaces chez certains patients [sic].
- 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.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

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 *tid*, 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 [sic].

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.

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

4.4 Administration

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

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli, le patient doit prendre la dose omise dès qu'il s'en aperçoit, sauf si l'heure de la prochaine dose approche. Si tel est le cas, il doit laisser tomber la dose oubliée et prendre la prochaine à l'heure prévue, puis poursuivre son traitement selon l'horaire habituel. Il ne doit pas prendre de dose double pour compenser celle qu'il a oubliée.

5 SURDOSAGE

Les symptômes de surdosage de mexilétine étaient les suivants : nausées, hypotension, bradycardie, paresthésie, bloc de branche gauche, asystole, convulsions et décès. La prise en charge du surdosage consiste en l'administration d'un traitement de soutien pouvant comprendre, en cas de complications cardiovasculaires, un lavage gastrique et l'administration d'atropine.

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.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le

centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsule / 100 mg, 200 mg	Amidon prégélifié, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc. <i>Enveloppe des capsules :</i> 100 mg : AD&C bleu n° 1, AD&C jaune n° 6, AD&C rouge n° 3, AD&C rouge n° 40, D&C rouge n° 33, dioxyde de titane, gélatine 200 mg : AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 40, D&C rouge n° 33, dioxyde de titane, gélatine

100 mg : Poudre blanche dans une capsule de gélatine dure de taille n° 2, à coiffe et à corps de couleur écarlate opaque, portant la marque « N » imprimée en blanc sur la coiffe et la marque « 100 » sur le corps. Flacons de 100, 500 et 1000 capsules et boîtes de 100 doses unitaires en bandelettes.

200 mg : Poudre blanche dans une capsule de gélatine dure de taille n° 1, à coiffe et à corps de couleur écarlate opaque, portant la marque « N » imprimée en blanc sur la coiffe et la marque « 200 » sur le corps. Flacons de 100, 500 et 1000 capsules et boîtes de 100 doses unitaires en bandelettes.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Carcinogénèse et mutagenèse

Les études menées chez les animaux ont montré que la mexilétine n'est pas carcinogène. Le test d'Ames n'a révélé aucune activité mutagène de la mexilétine. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Carcinogénicité](#).

Appareil cardiovasculaire

Bloc auriculoventriculaire (AV) : Les patients qui souffrent de bloc AV du deuxième ou du troisième degré peuvent être traités par TEVA-MEXILETINE s'ils portent un stimulateur cardiaque ventriculaire fonctionnel et qu'ils sont surveillés continûment. La prudence est de mise si TEVA-MEXILETINE est utilisé en présence de bloc AV du premier degré.

Insuffisance cardiaque congestive ou hypotension : Étant donné qu'il peut réduire la contractilité du myocarde, TEVA-MEXILETINE (chlorhydrate de mexilétine) doit être utilisé avec prudence chez les patients qui souffrent d'hypotension ou d'insuffisance cardiaque congestive.

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'encainide 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.

Troubles de la conduction intraventriculaire : TEVA-MEXILETINE doit être utilisé avec prudence en présence de tels troubles.

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 évaluable 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.

Dysfonctionnement du nœud sinusal : TEVA-MEXILETINE doit être utilisé avec prudence chez les patients qui présentent un dysfonctionnement préexistant du nœud sinusal (p. ex. maladie du sinus).

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

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.

Appareil génito-urinaire

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 TEVA-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.

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 le 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 [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Foie

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 TEVA-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.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Étant donné que sa structure chimique ressemble à celle de l'amphétamine, la mexilétine peut perturber le résultat de certains tests urinaires rapides et donner un faux positif, en particulier dans le dépistage des amphétamines. En général, un résultat positif devrait être confirmé par une méthode plus spécifique.

Neurologie

Convulsions : TEVA-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.

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

L'innocuité de la mexilétine n'ayant pas été établie durant la grossesse, les bienfaits potentiels du traitement par TEVA-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.

7.1.2 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 mexilétine est jugée nécessaire chez une mère qui allaite, celle-ci doit recourir à une autre forme d'alimentation pour son enfant.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de la mexilétine n'ayant pas été établies chez les enfants, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Aucune donnée n'est disponible.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). 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.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

Des effets indésirables (fréquence $\geq 1\%$) 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.

Tableau 2 – Effets indésirables (fréquence $\geq 1\%$)

	Fréquence	Effet indésirable
Appareil cardiovasculaire (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)	1	Arythmie
	1	Palpitations
	1	Insuffisance cardiaque
Système nerveux central (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)	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

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

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

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.

Troubles hépatiques :

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.

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 [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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/crises d'épilepsie, 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 gastroduodénal, 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 : Thrombocytopenie (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.

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.

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.

Fonction respiratoire :

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.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Étant donné que le chlorhydrate de mexilétine est un substrat du CYP2D6 et du CYP1A2, l'inhibition ou l'induction de l'une ou l'autre de ces enzymes risque de modifier les concentrations plasmatiques de la mexilétine. Dans le cas du CYP2D6, il peut exister deux phénotypes : les métaboliseurs lents ou les métaboliseurs rapides.

9.4 Interactions médicament-médicament

CYP2D6 et CYP1A2: Étant donné que le chlorhydrate de mexilétine est un substrat du CYP2D6 et du CYP1A2, l'inhibition ou l'induction de l'une ou l'autre de ces enzymes risque de modifier les concentrations plasmatiques de la mexilétine. Dans une étude formelle d'interactions médicamenteuses à dose unique menée chez des sujets de sexe masculin (n = 6), l'administration concomitante de fluvoxamine, qui est un inhibiteur du CYP1A2, a entraîné une diminution de 38 % de la clairance de la mexilétine. Dans une autre étude formelle, menée chez des métaboliseurs rapides (n = 8) et des métaboliseurs lents (n = 7) des substrats du CYP2D6, l'administration concomitante de propafénone n'a pas modifié la cinétique de la mexilétine chez les métaboliseurs lents. Par contre, chez les métaboliseurs rapides, la clairance de la mexilétine a diminué d'environ 70 %, si bien que les deux phénotypes n'étaient plus différenciables. Dans cette étude croisée, menée à l'état d'équilibre, l'administration concomitante de mexilétine n'a affecté la pharmacocinétique de la propafénone chez aucun des phénotypes. L'ajout de mexilétine à la propafénone n'a pas modifié davantage les paramètres électrocardiographiques — complexe QRS, intervalles QT et RR et espace PR — que la propafénone seule. Lorsque l'on amorce un traitement concomitant par l'un ou l'autre de ces médicaments, la dose de mexilétine doit être ajustée graduellement jusqu'à l'obtention de l'effet désiré.

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, procainamide 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 TEVA-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 TEVA-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, l'hydroxyde de magnésium et l'hydroxyde d'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.

9.5 Interactions médicament-aliments

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les aliments.

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

TEVA-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.

10.2 Pharmacodynamie

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 télodiastolique 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.

In vitro

Les expériences électrophysiologiques 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 procainamide oral; la mexilétine i.v. et la procaine 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 télodiastolique 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 DE_{50} 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.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

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 $\mu\text{g/mL}$. L'efficacité thérapeutique et la fréquence des effets indésirables augmentent proportionnellement aux concentrations sanguines. Les concentrations inférieures à 0,5 $\mu\text{g/mL}$ 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.

Élimination

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.

- **Insuffisance hépatique / rénale**

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 (Cl_{Cr} 10 mL/min : $t_{1/2} = 15,7$ h; Cl_{Cr} 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 [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver les flacons entre 15 °C et 30 °C.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

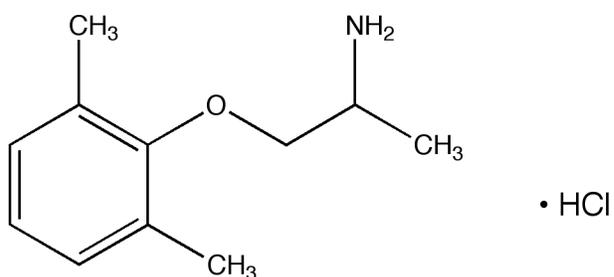
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Chlorhydrate de mexilétine

Dénomination systématique : Chlorhydrate de 1-méthyl-2-(2,6-xyllyloxy)éthylamine

Formule et masse moléculaires : $C_{11}H_{17}NO \cdot HCl$; 215,72 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : 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 dans le chloroforme et pratiquement insoluble dans l'éther. Son point de fusion est de 198 °C – 204 °C.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de capsules de chlorhydrate de mexilétine à 200 mg — TEVA-MEXILETINE et Mexitil[®] —, mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative à deux facteurs, au cours de laquelle des sujets à jeun ont reçu une dose unique du médicament.

Nom de l'analyte (1 x 200 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)			
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence[§]	Rapport des moyennes géométriques (%)
ASC _T (ng•h/mL)	4064 4203 ± 27	3715 3909 ± 35	109
ASC _i (ng•h/mL)	5115 5299 ± 28	4722 4982 ± 34	108
C _{MAX} (ng/mL)	337 342 ± 16	305 310 ± 16	110
t _{MAX} [‡] (h)	317 ± 0,65	3,13 ± 0,64	
t _{1/2} [‡] (h)	9,31 ± 2,53	9,92 ± 3,29	

* Capsules TEVA-MEXILETINE à 200 mg (Teva Canada Limitée).

§ Capsules MEXITIL[®] à 200 mg (Boehringer Ingelheim Ltée, Canada).

‡ Moyenne arithmétique ± ÉT.

Le tableau ci-après présente une deuxième comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de capsules de chlorhydrate de mexilétine à 200 mg — TEVA-MEXILETINE et Mexitil[®] —, mesurés cette fois-ci dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative à deux facteurs au cours de laquelle les sujets, ayant reçu une dose unique du médicament, n'étaient pas à jeun.

Nom de l'analyte (1 x 200 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)			
Paramètre	Paramètre	Paramètre	Paramètre
ASC _T (ng•h/mL)	4137 4311 ± 29	3669 3769 ± 24	113

Nom de l'analyte (1 x 200 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)			
Paramètre	Paramètre	Paramètre	Paramètre
ASC _i (ng•h/mL)	4807 4961 ± 26	4263 4372 ± 23	113
C _{MAX} (ng/mL)	326 332 ± 19	292 297 ± 18	112
t _{MAX} [‡] (h)	4,1 ± 1,1	4,8 ± 2,5	
t _½ [‡] (h)	9,2 ± 2,1	8,6 ± 1,5	

* Capsules TEVA-MEXILETINE à 200 mg (Teva Canada Limitée).

§ Capsules MEXITIL® à 200 mg (Boehringer Ingelheim Ltée, Canada).

‡ Moyenne arithmétique ± ÉT.

15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Tableau 3 – Toxicité aiguë

<u>Espèce</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>DL₅₀ (mg/kg)</u>
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.

Mutagénicité

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*.

Carcinogénicité

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.

Toxicologie relative à la reproduction et au développement : 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.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de Mexitil®, Capsules de 100 mg et 200 mg, Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée., 9 mars 1989.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTEVA-MEXILETINE

Capsules de chlorhydrate de mexilétine

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-MEXILETINE**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-MEXILETINE**.

Mises en garde et précautions importantes

- TEVA-MEXILETINE ne doit être utilisé que chez les patients ayant des battements cardiaques irréguliers (arythmies) qui mettent leur vie en danger. La plupart des antiarythmiques peuvent causer de dangereuses arythmies et certains ont été associés à une augmentation de la fréquence de morts subites. Votre professionnel de la santé vous informera sur les risques et les avantages du traitement antiarythmique.
- TEVA-MEXILETINE peut causer des problèmes de foie et, dans de rares cas, la mort des cellules hépatiques (cellules du foie). Votre professionnel de la santé surveillera donc votre état de santé et pourrait ajuster votre dose de TEVA-MEXILETINE.

À quoi TEVA-MEXILETINE sert-il?

TEVA-MEXILETINE est utilisé chez les adultes pour traiter certains types de battements cardiaques irréguliers appelés *arythmies ventriculaires*.

Comment TEVA-MEXILETINE agit-il?

TEVA-MEXILETINE est un agent antiarythmique. Dans le cœur, cet agent bloque certains signaux électriques qui peuvent entraîner des battements cardiaques irréguliers.

Quels sont les ingrédients de TEVA-MEXILETINE?

Ingrédient médicinal : Chlorhydrate de mexilétine

Ingrédients non médicinaux : Amidon prégélifié, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc.

L'enveloppe des capsules contient les ingrédients suivants :

100 mg : AD&C bleu n° 1, AD&C jaune n° 6, AD&C rouge n° 3, AD&C rouge n° 40, D&C rouge n° 33, dioxyde de titane, gélatine

200 mg : AD&C bleu n° 1, AD&C rouge n° 40, D&C rouge n° 33, dioxyde de titane, gélatine

TEVA-MEXILETINE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Capsules de 100 mg et de 200 mg

Vous ne devez pas prendre TEVA-MEXILETINE si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate de mexilétine ou à tout autre ingrédient de TEVA-MEXILETINE;
- vous êtes allergique ou avez déjà eu une réaction allergique aux anesthésiques locaux de type « amide », comme la lidocaïne;
- vous souffrez de bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou du troisième degré (un type de trouble du rythme cardiaque qui fait que le cœur bat lentement ou saute des battements) et que vous ne portez pas de stimulateur cardiaque;
- vous avez une affection cardiaque appelée *choc cardiogénique* (affection dans laquelle le cœur est incapable de pomper suffisamment de sang dans l'organisme).

Avant de prendre TEVA-MEXILETINE, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si vous :

- souffrez d'hypotension (faible tension artérielle)
- avez un problème cardiaque, comme entre autres :
 - insuffisance cardiaque;
 - bloc auriculo-ventriculaire;
 - troubles de la conduction cardiaque;
 - dysfonctionnement du nœud sinusal (un trouble du rythme cardiaque);
- présentez un faible taux de potassium sanguin
- avez des problèmes hépatiques (c.-à-d. touchant le foie)
- avez un trouble épileptique
- prenez des médicaments ou consommez des aliments qui augmentent l'acidité de l'urine – si vous n'en êtes pas certain, renseignez-vous auprès de votre professionnel de la santé;
- êtes enceinte ou souhaitez le devenir;
- allaitez ou prévoyez le faire. TEVA-MEXILETINE passe dans le lait maternel. Demandez à votre professionnel de la santé quelle est la meilleure façon d'alimenter votre bébé pendant cette période.

Autres mises en garde pertinentes

Surveillance et épreuves de laboratoire : Votre professionnel de la santé pourrait vous faire passer certains tests avant que vous ne commenciez à prendre TEVA-MEXILETINE, puis pendant le traitement, afin de surveiller :

- votre cœur, car TEVA-MEXILETINE, comme d'autres antiarythmiques, peut entraîner de nouveaux problèmes du rythme cardiaque ou aggraver ceux qui existent déjà;
- votre foie;
- votre sang, votre moelle osseuse et vos ganglions lymphatiques.

Après qu'il aura interprété les résultats de vos tests, votre professionnel de la santé pourrait ajuster votre dose de TEVA-MEXILETINE ou mettre fin à votre traitement.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : TEVA-MEXILETINE peut causer une sensation de tête légère, des étourdissements, des tremblements et des troubles de coordination. Par conséquent, avant de prendre le volant ou d'effectuer des tâches qui requièrent de la vigilance, attendez de voir comment vous réagissez à TEVA-MEXILETINE.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-MEXILETINE :

- Médicaments qui affectent l'activité des enzymes que sont le CYP2D6 et le CYP1A2, comme la propafénone et la fluvoxamine.
- Lidocaïne, médicament employé pour engourdir certaines régions du corps et réduire la douleur.
- Autres antiarythmiques, comme le tocaïnide, la quinidine, le procainamide et le dysopyramide.
- Glucosides cardiotoniques, médicaments utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque et les battements cardiaques irréguliers.
- Diurétiques (médicaments pour éliminer l'excès d'eau), utilisés pour réduire la tension artérielle.
- Anticoagulants, médicaments utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins.
- Médicaments qui augmentent l'activité des enzymes hépatiques, comme la phénytoïne, la rifampine et le phénobarbital.
- Cimétidine, utilisée pour traiter les brûlures et les ulcères d'estomac.
- Théophylline, utilisée pour le traitement de l'asthme, de la bronchite et d'autres problèmes respiratoires.
- Métoprolol, médicament utilisé pour prévenir les nausées et les vomissements.
- Analgésiques narcotiques, employés pour soulager la douleur.
- Hydroxyde de magnésium et hydroxyde d'aluminium, utilisés pour soulager les brûlures d'estomac, l'indigestion acide et les malaises gastriques.
- Anticholinergiques, médicaments utilisés pour traiter l'incontinence, la vessie hyperactive, les problèmes respiratoires ou la maladie de Parkinson.

Utilisation de TEVA-MEXILETINE

- Prenez TEVA-MEXILETINE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Ne modifiez pas votre dose, à la hausse ou à la baisse, sans le consulter au préalable.
- TEVA-MEXILETINE doit être pris avec un liquide, des aliments et/ou un antiacide.

Dose habituelle

Votre professionnel de la santé déterminera quelle dose de TEVA-MEXILETINE vous convient. Habituellement, la dose initiale est de 200 mg trois fois par jour, mais votre professionnel de la santé pourrait décider de vous prescrire une dose différente, en raison par exemple :

- de votre réponse et de votre tolérance à TEVA-MEXILETINE;
- d'un trouble du foie;
- de problèmes cardiaques.

Surdosage

Les manifestations ci-dessous sont quelques-uns des signes de surdosage :

- Nausées
- Tension artérielle faible
- Fréquence cardiaque lente
- Sensation de picotement, de douleur ou d'engourdissement dans les mains, les doigts et les orteils
- Troubles de la conduction cardiaque

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de TEVA-MEXILETINE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, sauf si l'heure de la prochaine approche. Si tel est le cas, laissez tomber la dose oubliée et prenez la suivante au moment prévu. Ne prenez pas deux doses à la fois pour compenser votre oubli.

Effets secondaires possibles de TEVA-MEXILETINE

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-MEXILETINE. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- Sensation de tête légère, de faiblesse, de fatigue ou de nervosité
- Tremblements
- Troubles de la coordination
- Changements dans les habitudes de sommeil
- Difficulté à penser clairement ou à se concentrer
- Sensation de picotement, de douleur ou d'engourdissement dans les mains, les doigts et les orteils
- Modifications de l'appétit
- Constipation
- Douleur, crampes ou malaise gastriques (c.-à-d. affectant l'estomac)
- Diarrhée
- Sécheresse buccale
- Essoufflement
- Problèmes de vue
- Éruptions cutanées
- Maux de tête
- Transpiration excessive
- Perte de cheveux
- Sécheresse de la peau
- Modification de la libido
- Altération du goût

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Problèmes digestifs hauts : Brûlures d'estomac, nausées, vomissements, maux d'estomac ou difficulté à avaler.	√		
FRÉQUENT			
Arythmie (rythme cardiaque anormal) : Battements cardiaques rapides, lents ou irréguliers.		√	
Insuffisance cardiaque (difficulté du cœur à pomper le		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
sang correctement) : Essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention liquidienne, manque d'appétit, nausées, battements cardiaques rapides ou irréguliers, diminution de la capacité à fournir un effort.			
Dépression (humeur triste persistante) : Difficulté à dormir ou sommeil excessif, modifications de l'appétit ou du poids, sentiment de n'être bon à rien, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, évitement des activités sociales, de la famille, des rassemblements et des activités avec les amis, baisse de la libido (désir sexuel) et pensées de mort ou idées suicidaires. Si vous avez des antécédents de dépression, celle-ci pourrait s'aggraver.		√	
Palpitations (battements cardiaques rapides, impression que le cœur s'emballe) : Battements sautés, pulsations cardiaques trop rapides, cœur qui bat très fort, vibration cardiaque.		√	
PEU FRÉQUENT			
Angine de poitrine (apport insuffisant d'oxygène au muscle cardiaque) : Sensation de malaise dans l'épaule, le bras, le dos, la gorge, la mâchoire ou les		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
dents; douleur ou sensation de pression dans la poitrine.			
Bradycardie (fréquence cardiaque anormalement basse)		√	
Choc cardiogénique (incapacité du cœur à pomper suffisamment de sang dans les organes du corps): Respiration rapide, battements cardiaques rapides, perte de conscience, transpiration, teint pâle, mains ou pieds froids.			√
Œdème : Enflure inhabituelle des bras, des mains, des jambes, des pieds ou des chevilles, du visage ou des voies aériennes.		√	
Hallucinations : Perception visuelle ou auditive de choses qui n'existent pas.		√	
Hypertension (« haute pression ») : Essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissements, douleur ou pression dans la poitrine, enflure des chevilles et des jambes, bleuissement des lèvres et de la peau, pouls rapide ou palpitations.		√	
Hypotension (baisse de la tension artérielle) : Étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vue brouillée, nausées, vomissements, fatigue (susceptible de survenir lors du passage de la position couchée ou assise à la position debout).		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Crises épileptiques (convulsions) : Tremblements incontrôlables, avec ou sans perte de connaissance.			√
Syncope (évanouissement) : Perte de conscience temporaire due à une chute soudaine de la tension artérielle.		√	
Thrombocytopénie (faible quantité de plaquettes dans le sang) : Apparition de bleus ou saignement plus long que d'habitude lors d'une blessure, fatigue et faiblesse.		√	
Neutropénie (baisse du nombre de globules blancs) : Infections, fatigue, fièvre, courbature, douleurs, symptômes pseudo-grippaux.		√	
RARE			
Nécrose hépatique (mort des cellules du foie) : Douleur abdominale et urine foncée, fièvre, selles pâles, ictère (jaunissement de la peau et du blanc des yeux).			√
Pancréatite (inflammation du pancréas) : Douleur abdominale haute, fièvre, fréquence cardiaque rapide, nausées, vomissements, abdomen sensible au toucher.			√
Syndrome de Stevens-Johnson syndrome (SSJ) (éruption cutanée grave) : Rougeur, formation d'ampoules et/ou desquamation de la peau et/ou			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales et des organes génitaux, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou d'enflure des ganglions.			
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux (DRESS) (réaction cutanée grave pouvant toucher plus d'un organe) : Fièvre, éruption cutanée grave, desquamation (peau qui pèle), enflure du visage, ganglions lymphatiques enflés, sensation d'avoir la grippe, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne à la poitrine, soif, besoin moins fréquent d'uriner, diminution de la quantité d'urine.			√
Insuffisance rénale (problèmes de rein graves) : Confusion, démangeaisons ou éruptions cutanées, gonflement du visage et des mains, enflure des pieds ou des chevilles, urine moins abondante ou absence d'urine, prise de poids.			√

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-MEXILETINE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto, Ontario M1B 2K9.

Dernière révision : 27 novembre 2023