

Hartfalen: Mexiletine

7227

CI = Contra-indicatie
SD = Standaard deviatie
NYHA = New York Heart Association
CL = Clearance (klaring)
ECG = electrocardiogram
EF = Ejectiefractie
LV = linkerventrikel
F = Biologische beschikbaarheid

Datum literatuursearch: 13-12-2019

CONCLUSIE

In de productinformatie van de fabrikanten van mexiletine wordt gewaarschuwd voor het gebruik van mexiletine bij patiënten met hartfalen omdat het mogelijk hartfalen kan verergeren. Er is echter onvoldoende bewijs in de literatuur om deze bewering te onderbouwen. Mexiletine heeft een licht negatief inotroop effect. Mexiletine kan gebruikt worden als oraal antiaritmicum bij patiënten met of zonder hartfalen. Het is daarom opgenomen als een NEE/NEE bewaking.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Tegen

- Een studie (alleen abstract beschikbaar) concludeert dat mexiletine geen significant hemodynamisch effect heeft in patiënten met congestieve hartfalen (N=51). Sami M, et al. Mexiletine: long-term efficacy and hemodynamic actions in patients with ventricular arrhythmia, Can J Cardiol. 1985 Jul-Aug;1(4):251-8.
- Een studie (alleen abstract beschikbaar) concludeert dat de contractie in de linkerhartkamer in patiënten met congestief hartfalen niet is toegenomen na 4 weken 300 mg mexiletine toediening (N = 8). Morita H, et al, Chronic effect of oral mexiletine administration on left ventricular contractility in patients with congestive heart failure: a study based on mitral regurgitant flow velocity measured by continuous-wave Doppler echocardiography, J Clin Pharmacol. 1995 May;35(5):478-83.
- Twee studies (alleen abstract beschikbaar) hebben aangetoond dat lage doseringen van mexiletine met metoprolol of flecainide effectief is in behandeling van ventriculaire aritmie door o.a. hartfalen. Mexiletine verhoogd het effect van metoprolol en flecainide zonder significante bijwerkingen.
Metoprolol: Ravid S¹ et al. Effect of the combination of low-dose mexiletine and metoprolol on ventricular arrhythmia, Clin Cardiol. 1991 Dec;14(12):951-5.
Flecainide: Jordaens LJ¹ et al. Combination of flecainide and mexiletine for the treatment of ventricular tachyarrhythmias, Pacing Clin Electrophysiol. 1990 Sep;13(9):1127-35.
- Twee studies hebben aangetoond dat congestief hartfalen geen effect heeft op de farmacokinetiek van mexiletine.
Campbell NPS, et al. (1978), The clinical pharmacology of mexiletine. Br J Clin Pharmacol 6:103-106
Voze S, et al. Population pharmacokinetic parameters in patients treated with oral mexiletine, Eur J Clin Pharmacol. 1982;23(5):445-51. (alleen abstract beschikbaar)

Voor

- Een studie (alleen abstract beschikbaar) concludeert dat mexiletine cardiaalonderdrukkende effecten kan hebben in patiënten met ernstig congestief hartfalen na toediening van 400 mg mexiletine (N= 20). Hoge plasmaconcentraties hebben waarschijnlijk meer invloed dan de ernst van hartfalen.

Gottlieb SS et al. Cardiodepressant effects of mexiletine in patients with severe left ventricular dysfunction, Eur Heart J. 1992 Jan;13(1):22-7.

- In een studie wordt aangegeven dat met voorzichtig moet zijn bij het gebruik van intraveneus mexiletine bij hartfalen. Dit is niet verder toegelicht in het artikel. De orale toediening is gedurende 3 maanden geëvalueerd en er was geen bewijs voor verergering van hartfalen. Jewitt DE, Hemodynamic effects of newer antiarrhythmic drugs, Am Heart J. 1980 Dec;100(6 Pt 2):984-9.

Opmerking werkgroep 26 oktober 2020:

- Het pro-arrhythmogeen effect van mexiletine kan hartritmestoornissen veroorzaken of verergeren. Het risico hierop is groter bij hartfalen. Bij bewaking op contra-indicaties aandoeningen wordt bewaakt op verergering van de aandoening zelf en niet op de aandoening als risicofactor.

PICO

P(atient)	Hartfalen
I(ntervention)	Mexiletine
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Verergering van de hartfalen

PUBMED

Zoekterm:

Mexiletine heart failure

("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields]) AND ("mexiletine"[MeSH Terms] OR "mexiletine"[All Fields])

Filters humaan

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Kobayashi M, et al. Effect of congestive heart failure on mexiletine pharmacokinetics in a Japanese population, Biol Pharm Bull. 2006 Nov;29(11):2267-9.	N = 584 374 zonder hartfalen 210 met hartfalen Resultaten • Mexiletine klaring was significant lager in de groep met hartfalen in vergelijking met de groep zonder hartfalen. (0.264+/-0.093 vs. 0.393+/-0.082 l/h/kg, mean+/-S.D., p<0.05). • De CL/F ratio was 50% lager in de groep met NYHA III-IV in vergelijking met de groep zonder hartfalen. • De CL/F ratio is omgekeerd evenredig met de NYHA klasse. Opmerkingen auteurs • De klaring van mexiletine bij patiënten met congestief hartfalen is significant verminderd. Het monitoren van patiënten met hartfalen en aanpassing van de mexiletine dosering is daarom noodzakelijk. Opmerkingen KNMP • Dit onderzoek is uitgevoerd in een Japanse populatie. Uit dit onderzoek zijn geen harde conclusies te trekken, wel toont dit onderzoek aan dat aanpassing van de dosering van mexiletine nodig kan zijn bij patiënten met hartfalen.

Lange H, et al. Changes in cardiac output determined by continuous-wave Doppler echocardiography during propafenone or mexiletine drug testing, Am J Cardiol. 1990 Feb 15;65(7):458-62.	N = 25 (21M/4V) 10 (40%) met hartfalen	Resultaten • Van de 25 patiënten kregen 11 patiënten 600-900 mg mexiletine i.v. • Na toediening van mexiletine werden geen significante veranderingen waargenomen in de doppler echocardiografie metingen (heart rate, peak flow velocity, ejection time, stroke distance, rate-corrected stroke distance, minute distance). Opmerkingen auteurs • Mexiletine heeft een minimaal negatief inotroop effect. Opmerkingen KNMP • Mexiletine lijkt geen significant effect te hebben op het hart (bij patiënten met en zonder hartfalen). • Het gebruik van andere geneesmiddelen is niet meegenomen in de studie
Ravid S, et al. Congestive heart failure induced by six of the newer antiarrhythmic drugs, J Am Coll Cardiol. 1989 Nov 1;14(5):1326-30.	N = 352 146 (41%) met hartfalen	Resultaten • 352 patiënten die mexiletine kregen zijn meegenomen in deze studie. 146 van deze patiënten had congestief hartfalen. • In 3 (2.0%) van de patiënten met hartfalen, verergerde hartfalen. • In 3 (0.9%) van de patiënten die mexiletine toegediend kregen, werd hartfalen geïnduceerd. Of hartfalen werd geïnduceerd werd tot 2 weken na toediening van het middel geëvalueerd. Opmerkingen auteurs • Deze studie laat zien dat mexiletine congestief hartfalen kan uitlokken. De kans dat dit gebeurt is klein. De kans dat hartfalen verergerd bij patiënten bij wie hartfalen aanwezig is, is 2x zo groot. • Het effect van mexiletine op congestief hartfalen is reversibel. Na stoppen van de medicatie, verdwenen/verminderde de symptomen. • Sommige patiënten werden kortdurend behandeld waardoor de lange termijn effecten niet meegenomen konden worden. Hierdoor zou het kunnen dat het aantal patiënten dat hartfalen ontwikkelt/waarbij hartfalen verergert, hoger is dan deze studie aantoont. Opmerkingen KNMP • Dit is een retrospectieve studie waardoor rekening moet worden gehouden met bijbehorende limitaties. • Het gebruik van andere geneesmiddelen is niet meegenomen in de studie.

Singh S et al, Long-term effect of mexiletine on left ventricular function and relation to suppression of ventricular arrhythmia, Am J Cardiol. 1990 Nov 15;66(17):1222-7.	N = 29 Behandeling gedurende 3 maanden Titratie naar een getolereerde en effectieve dosering van mexiletine	Resultaten - De patiënten kregen een orale dosering van 600, 900 of 1200 mg mexiletine per dag. - In deze studie hadden 5 patiënten een baseline EF onder 35%, geen van deze patiënten ontwikkelde symptomen of signalen voor hartfalen tijdens mexiletine behandeling van 3 maanden. Opmerkingen auteurs - Mexiletine heeft geen significante invloed op de LV functie in patiënten waar dit gematigd verminderd was. - Gebruik van oraal mexiletine of lange termijn is effectief en vrij van cardiale effecten, zelfs in patiënten met een verminderde LV functie. Opmerkingen KNMP 13 patiënten zijn gestopt met het onderzoek omdat mexiletine niet getolereerd werd, dit is verder niet meegenomen in de beschrijving van het onderzoek.
--	---	---

Werkingsmechanisme

Mexiletine is een klasse 1B anti-aritmica en blokkeert de natriumkanalen met een sterkere potentie in situaties met overmatige ontlading van actiepotentialen en/of langdurige depolarisatie. Anti-aritmica klasse I remmen de snelle natriuminstroom tijdens de depolarisatiefase. Mexiletine verkort de duur van het actiepotentiaal en de refractaire periode vooral door invloed op de geleiding. Mexiletine heeft een **licht negatief inotroop effect**.

Richtlijnen

Bron	Resultaten/ opmerkingen
IM – Kennisbank	Bijzonderheden Voorafgaand aan de behandeling, tijdens de behandeling, bij dosisaanpassingen en bij gelijktijdig gebruik van middelen die de hartgeleiding beïnvloeden dient de hartfunctie te worden gecontroleerd, waaronder controle van het ECG. Bij het optreden van hartproblemen dient de behandeling te worden gestaakt. Wordt ook wel toegepast bij ventriculaire aritmieën.

SmPC
Bron

SmPC Namuscla 167 mg hard capsules 28-01-2019

Resultaten/ opmerkingen
4.3 Contra-indicaties

Hartfalen met middenbereik (40-49%) en verminderde (< 40%) ejectiefractie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Mexiletine kan aritmie veroorzaken of een reeds bestaande aritmie versterken die al dan niet is gediagnosticeerd

Mexiletine moet onmiddellijk worden gestopt in het geval dat afwijkingen in de hartgeleiding of een van de contra-indicaties in rubriek 4.3 worden vastgesteld.

4.8 Bijwerkingen

Hartaandoeningen

Vaak: tachycardie

Soms: bradycardie

Niet bekend: atrioventriculair blok

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Nee	Nee	26-10-2020