

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
<p>Turgeon J. J Pharmacol Exp Ther 1991;259:789-98.</p>	<p>mexiletine + kinidine</p>	<p>- mexiletine + kinidine, EM: ↓mexiletine totale klaring met 24.2% (621+/-298 → 471+/-214 ml/min), ↓ niet-renale klaring met 30.7% (583+/-292 → 404+/-188 ml/min), en ↑ t1/2 9+/-1 → 11+/-2 h; ↓ partial metabolic clearance to HMM 5-fold, m-hydroxymexiletine 4-fold and PHM 7-fold, partial metabolic clearance to N-hydroxymexiletine was unaffected.</p> <p>- mexiletine alleen, PM tov EM: ↓totale klaring, niet-renale klaring and partial metabolic clearance of mexiletine to HMM, to m-hydroxymexiletine and to PHM.</p> <p>Regime: mexiletine HCl 200 mg 1-malig alleen en bij steady-state kinidine (50 mg QID); 14 gezonde vrijwilligers, 10 extensive (EM) en 4 poor metabolizer (PM) fenotype. Changes induced by quinidine in EM were correlated to their debrisoquine metabolic ratio. Thus, genetically determined or pharmacologically induced modulation of CYP2D6 activity represents a major determinant of mexiletine disposition.</p>	<p>2-3A</p>
<p>Broly F. Life Sci 1991;48:PL123-8.</p> <p>unchanged mexiletine, p-hydroxymexiletine (PHM), hydroxymethylmexiletine (HMM) and mexiletine N-glucuronide conjugate (MGC)</p>	<p>mexiletine + kinidine</p>	<p>the total recovery of mexiletine and metabolites was significantly reduced after quinidine pretreatment: ↓ PHM met 61.5%, HMM met 60.7%; ↑ unchanged mexiletine 1.7x en MGC 1.2x (in urine).</p> <p>Regime: mexiletine HCl 200 mg 1-malig alleen, of 1 uur na kinidinebase 41.5 mg (128 micromol; 1/4 tablet Cardioquine); 6 vrijwilligers, allen fenotype EM.</p> <p>Conclusie: pretreatment with a very low dose of quinidine inhibits markedly the elimination of both major mexiletine metabolites (PHM and HMM) and likely decreases the overall elimination of mexiletine.</p>	<p>2A</p>
<p>Hara Y. Xenobiotica 2005;35:549-60.</p>	<p>mexiletine + fluoxetine, paroxetine</p>	<p>To predict possible drug interactions, the inhibitory effects of 14 psychotropic drugs on mexiletine metabolism in human liver microsomes were determined. Fluoxetine (Ki=0.6+/- 0.1 microM) competitively inhibited the mexiletine p-hydroxylation. Paroxetine (Kis=1.7+/- 0.7 microM; Kii=3.6+/- 0.9 microM) exhibited a mixed-type inhibition (competitive and non-competitive) toward mexiletine p-hydroxylation.</p> <p>The changes of the in vivo clearance of mexiletine by the psychotropic drugs were predicted by $1+(I/K_i)$ using the in vitro Ki and unbound inhibitor concentrations in liver. The values were calculated as 2.4 for paroxetine and 5.5 for fluoxetine. In addition, paroxetine exhibited a mechanism-based inactivation with Ki=0.7 microM and Kinact=0.15 min(-1).</p>	<p>0A</p>

Labbé L. Clin Pharmacol Ther 2000;68:44-57.	mexiletine + propafenon	extensive metabolizers: ↓ vorming hydroxymethyl- mexiletine met 71%, p-hydroxymexiletine met 67%, en m-hydroxymexiletine met 73%. ↓ orale klaring R-mexiletine met 31.7% (41→28 L/h) en S-mexiletine met 32.5% (van 43→29 L/h). poor metabolizers: propafenone did not alter the kinetics of mexiletine enantiomers except for a slight decrease in the formation of hydroxymethyl- mexiletine. Regime: mexiletine 100 mg 2dd op dag 1-8, propa- fenon 150 mg 2dd op dag 5-12; gemeten op dag 4, dag 8 en dag 12 (steady-state mexiletine alleen, resp. mexiletine plus propafenon, en propafenone alleen (dag 12); 15 gezonde vrijwilligers, 8 extensive en 7 poor metabolizers van CYP2D6.	2-3A
---	----------------------------	--	------

Overig	Stof	Effect
SPC Namuscla	mexiletine + CYP2D6- remmers	noemt de interactie alleen in algemene termen zonder getallen: combinatie met een CYP2D6-remmer (propafenon, kinidine) verhoogt aanzienlijk de blootstelling aan mexiletine. klinische en ECG-monitoring en aanpassen dosering mexiletine kunnen geïndiceerd zijn tijdens en na behandeling met een CYP2D6-remmer.
SPC Namuscla	mexiletine	-rubriek bijwerkingen: meest gemelde bijwerkingen zijn buikpijn (12%), draaiduizeligheid (8%) en slapeloosheid (12%). De ernstigste gemelde bijwerkingen zijn geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (zeer zelden (<1/10.000) en aritmie (frequentie niet bekend). -rubriek overdosering: fatale uitkomsten gemeld bij acute overdoses bij inname van 4.4 g mexiletinehydrochloride. Symptomen overdosis mexiletine: neurologische aandoeningen (paresthesie, verwardheid, hallucinatie, toevallen) en hartaandoeningen (sinusbradycardie, hypotensie, collaps en in extreme gevallen hartstilstand). GIC: onderhoudsdosering mexiletineHCl: 200-600 mg/dag.
Nei SD. SAGE Open Med 2016 Sep 21;4:2050312116670659. doi: 10.1177/2050312116670659. eCollection 2016.	mexiletine	retrospectieve analyse bij ventriculaire tachycardie (VT): - streefwaarde Cmin 0.8–2 mcg/mL (obv data uit 1970-80); echter deze studies zijn vooral gedaan in de post-myocard infarct populatie als prophylaxe van VT - grote range waarbij toxiciteit is gemeld: 0.4–4.4 mcg/mL Methode: retrospectieve analyse van 237 individuele concentraties, waarvan 109 (46%) afgenomen als Cmin: - 51.7% lager dan streefwaarde; - 13% (31 of 237) dosisaanpassing nodig; - merendeel patiënten met bijwerking had spiegel binnen streefwaarde, slechts 3.8% van alle spiegels was hoger dan de bovengrens van de streefwaarde; - statistisch significant verschil in spiegel met of zonder bijwerking (0.8 vs 0.7 mcg/mL), de klinische significantie is niet vastgesteld; - bij leverfunctiestoornis is de spiegel hoger tov geen stoornis (1.30 vs 1.07 mcg/mL). Auteurs: these results are consistent with several studies demonstrating that higher mexiletine concentrations are associated with a higher incidence of adverse events.

<p>Peyrieux JC. Fundam Clin Pharmacol 1987;1:45-57.</p> <p>IMPACT: International Mexiletine and Placebo Antiarrhythmic Coronary Trial</p>	<p>mexiletine</p>	<p>the relationships between plasma mexiletine levels and the presence of ventricular arrhythmias and side effects were studied. Plasma levels 1 month after the beginning of treatment ranged from 0.2 or below to 2.3 mcg/ml. The association with plasma level was significant: the higher the plasma level, the lower the rate of occurrence of the particular arrhythmia. This was true whether or not the patient had the arrhythmia at baseline. Analyses based on the same model showed a significant correlation between plasma level and tremor, constipation, sexual problems and the presence of at least one side effect.</p> <p>Methods: mexiletine 360 mg 2dd (preparaat mga) or placebo; 630 patients who had suffered a myocardial infarction (IMPACT). Arrhythmia findings were assessed from 24-h ambulatory ECG recordings.</p> <p>Auteurs: as the levels of mexiletine at which side effects become frequent are in the same range as those necessary to suppress arrhythmias, the therapeutic range is narrow and individual dose adjustment should preferably be made.</p>
<p>Yeung-Lai-Wah JA. J Am Coll Cardiol 1992;20:547-51.</p> <p>Libersa C. J Am Coll Cardiol 1993;22:2061-2. Cr op Yeung-Lai-Wah 1992.</p>	<p>mexiletine, propafenon</p>	<p>studie naar effect van de combinatie bij refractaire ventriculaire tachycardie. Results: with combination ventricular tachycardia was noninducible in 3 patients (19%). A fourth who had presented with polymorphic ventricular tachycardia had slow bundle branch reentry induced. In the other 12, tachycardia cycle length increased from 262 ms at baseline to 350 ms with propafenone and to 390 ms with propafenone plus mexiletine. Hemodynamic deterioration requiring defibrillation occurred in 6 patients at baseline study, in 5 taking propafenone and in 2 taking both drugs.</p> <p>Methods: 16 patients with sustained ventricular tachycardia had their clinical arrhythmia induced by programmed stimulation. Procainamide and propafenone alone failed to prevent reinduction of tachycardia in all. Mexiletine was subsequently added to propafenone and programmed stimulation was repeated.</p> <p>Conclusions: the combination of propafenone and mexiletine is effective in suppressing the induction of ventricular tachycardia in some patients refractory to procainamide and propafenone alone. In those in whom ventricular tachycardia could still be induced, the rate was slower and hemodynamically tolerated.</p> <p>Commentaar Libersa: we disagree that "little is known about pharmacokinetic interaction between propafenone and mexiletine". Denk aan CYP2D6.</p>

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's: niet alle ziekenhuizen bepalen mexiletinespiegels, maar sommige wel. Er is geen monografie op tdm-monografie.org/monografieen/tdm-monografieen/ of op toxicologie.org/.

Stockley:

- kinidine: noemt Turgeon 1991 en paar studies naar de (therapeutische) combinatie; CYP2D6 EM heeft de normale hoeveelheid van dit iso-enzym; PM heeft geen CYP2D6.
- propafenon (matige CYP2D6-remmer): noemt Labbé 2000, evidence for DDI is limited;
- paroxetine, fluoxetine: geen studies (behalve Hara 2005)
- terbinafine 'theoretisch mogelijk'

PubMed: verder niets op standaardlijst krachtige CYP2D6-remmers

Risicofactoren			
Mitigerende factoren			
	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	19 mei 2022

Mexiletine + Fluvoxamine

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Kusumoto M. Clin Pharmacol Ther 2001;69:104-7.	mexiletine + fluvoxamine	↑AUC mexiletine 1.5x, Cmax 1.2x, ↓CL/F met 38%. ↓CL/F rokers vs niet-rokers: 32.4% vs 44.6%. Regime: mexiletine 200 mg, na washout 7 dagen fluvoxamine 50 mg 2dd gedurende 8 dagen en mexiletine 200 mg op dag 8; gezonde personen, rokers (n=3) niet-rokers (n=3) Auteurs: mechanisme CYP1A2-remming in plaats van CYP2D6-remming.	2A
SPC Namuscla	mexiletine + fluvoxamine	zelfde getallen als Kusomoto 2001	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Namuscla	mexiletine + CYP1A2/CYP2D 6-remmers	klinische en ECG-monitoring en aanpassen dosering mexiletine kunnen geïndiceerd zijn tijdens en na behandeling met een CYP1A2-remmer of CYP2D6-remmer.
SPC Namuscla	mexiletine	-rubriek bijwerkingen: meest gemelde bijwerkingen zijn buikpijn (12%), draaiduizeligheid (8%) en slapeloosheid (12%). De ernstigste gemelde bijwerkingen zijn geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (zeer zelden (<1/10.000) en aritmie (frequentie niet bekend). -rubriek overdosering: fatale uitkomsten gemeld bij acute overdoses bij inname van 4.4 g mexiletinehydrochloride. Symptomen overdosis mexiletine: neurologische aandoeningen (paresthesie, verwardheid, hallucinatie, toevallen) en hartaandoeningen (sinusbradycardie, hypotensie, collaps en in extreme gevallen hartstilstand). GIC: onderhoudsdosering mexiletineHCl: 200-600 mg/dag.
SPC Fevarin	mexiletine + fluvoxamine	bij combinatie van fluvoxamine met geneesmiddelen met kleine therapeutisch breedte (zoals mexiletine) wordt zo nodig dosisaanpassing van deze geneesmiddelen aanbevolen.

Opmerkingen

Wergroep Interacties & MFB's: ook actie Ja, effect fluvoxamine (CYP1A2-remmer) lijkt even groot als bij 2D6-remmers.

Stockley: fluvoxamine verhoogt AUC mexiletine, waarschijnlijk door CYP1A2-remming; dit is waarschijnlijk niet klinisch relevant.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		