1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Namuscla 62 mg Hartkapseln
Namuscla 83 mg Hartkapseln
Namuscla 167 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Namuscla 62 mg Hartkapseln

Jede Kapsel enthält Mexiletinhydrochlorid, entsprechend 62,48 mg Mexiletin.

Namuscla 83 mg Hartkapseln

Jede Kapsel enthält Mexiletinhydrochlorid, entsprechend 83,31 mg Mexiletin.

Namuscla 167 mg Hartkapseln

Jede Kapsel enthält Mexiletinhydrochlorid, entsprechend 166,62 mg Mexiletin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel (Kapsel)

Namuscla 62 mg Hartkapseln

Namuscla 62 mg Hartkapseln sind weiße Gelatine-Hartkapseln (15 mm), gefüllt mit weißem Pulver.

Namuscla 83 mg Hartkapseln

Namuscla 83 mg Hartkapseln sind rötliche (Kappe) und weiße (Körper) Gelatine-Hartkapseln (20 mm), gefüllt mit weißem Pulver.

Namuscla 167 mg Hartkapseln

Namuscla 167 mg Hartkapseln sind rötliche Gelatine-Hartkapseln (20 mm), gefüllt mit weißem Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Namuscla ist für die symptomatische Behandlung von Myotonie bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 20 kg, Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren und erwachsenen Patienten ab 18 Jahren mit nicht-dystrophen myotonischen Erkrankungen indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vor Behandlungsbeginn mit Mexiletin

- sollte vom Kardiologen eine detaillierte und sorgfältige kardiale Beurteilung durchgeführt werden. Während der Behandlung mit Mexiletin muss das Monitoring der kardialen Funktionen fortgesetzt und entsprechend dem Herzzustand des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
- sollte bei jedem Patienten eine Elektrolytbestimmung durchgeführt werden, wobei jede Elektrolytstörung vor der Verabreichung von Mexiletin korrigiert werden muss (siehe Abschnitt 4.4)

Dosierung

Namuscla 167 mg Hartkapseln

Erwachsene ab 18 Jahren
Die empfohlene Anfangsdosis von Mexiletin beträgt 167 mg täglich (1 Kapsel pro Tag). Nach mindestens 1 Behandlungswoche kann die Tagesdosis, je nach klinischem Ansprechen, auf 333 mg täglich (2 Kapseln pro Tag) erhöht werden. Nach mindestens 1 weiteren Behandlungswoche kann die Dosis, je nach klinischem Ansprechen, weiter auf 500 mg täglich (3 Kapseln pro Tag) erhöht werden.
Die Erhaltungsdosis liegt - abhängig von der Intensität der Symptome und dem klinischen Ansprechen - zwischen 167 mg und 500 mg täglich (1 bis 3 Kapseln pro Tag). Die Kapseln sind je nach Bedarf regelmäßig über den Tag verteilt einzunehmen.

Die Dosis sollte 500 mg/Tag nicht überschreiten. Regelmäßige Beurteilungen sollten erfolgen, um eine Fortsetzung der Langzeitbehandlung bei einem Patienten zu vermeiden, der nicht auf die Behandlung anspricht oder keinen Nutzen von ihr hat.

Namuscla 62 mg, 83 mg und 167 mg Hartkapseln

Kinder und Jugendliche (im Alter von 6 bis 17 Jahren)

Bei pädiatrischen Patienten hängt die empfohlene Dosis vom Körpergewicht ab (Tabelle 1):

Tabelle 1: Empfohlene Dosen bei pädiatrischen Patienten

Körpergewicht (kg)	Einmal täglich (morgens)	Zweimal täglich (morgens und abends)	Dreimal täglich (morgens, nachmittags und abends)	Maximale Tagesgesamtdosis
20–30 kg	62 mg (1 x 62 mg)	124 mg (2 x 62 mg)	186 mg (3 x 62 mg)	≈ 187 mg/Tag
30–40 kg	83 mg (1 x 83 mg)	166 mg (2 x 83 mg)	249 mg (3 x 83 mg)	≈ 250 mg/Tag
			Alternativ: 248 mg (4 × 62 mg)	
40–60 kg	124 mg (2 x 62 mg)	248 mg (4 x 62 mg)	372 mg (6 x 62 mg)	≈ 375 mg/Tag
≥ 60 kg	167 mg (1 x 167 mg oder 2 x 83 mg)	334 mg (2 x 167 mg oder 4 x 83 mg)	501 mg (3 x 167 mg oder 6 x 83 mg)	500 mg/Tag

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Herzerkrankungen
Wenn die Mexiletin-Dosis geändert wird oder wenn Arzneimittel, die wahrscheinlich die Erregungsleitung im Herzen beeinflussen, zusammen mit Mexiletin angewendet werden, sollten die Patienten mittels EKG engmaschig überwacht werden (insbesondere Patienten mit Erregungsleitungsanomalien) (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5).

Ältere Patienten
Die Erfahrung mit Mexiletin bei Patienten mit myotonischen Erkrankungen im Alter von ≥ 65 Jahren ist begrenzt. Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften von Mexiletin ist bei Patienten ab 65 Jahren keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung
Mexiletin sollte bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Score 5–6) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Score 7–9) Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Bei diesen Patienten wird empfohlen, die Dosis erst nach mindestens 2 Behandlungswochen zu erhöhen.
Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Mexiletin vor. Daher sollte Mexiletin in dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wird eine Dosisanpassung nicht für erforderlich erachtet. Die Erfahrung mit Mexiletin bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ist begrenzt. Daher wird die Anwendung von Mexiletin bei dieser Patientengruppe nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Kinder unter 6 Jahren
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mexiletin bei Kindern im Alter von unter 6 Jahren oder mit einem Gewicht von unter 20 kg ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Kapseln sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt werden, möglichst nicht im Liegen. Bei Magenunverträglichkeit sollten die Kapseln während einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit beim Öffnen der Kapseln oder Verabreichung des Inhalts auf anderen Wegen ist nicht erwiesen. Es werden Studien durchgeführt, um die Eignung alternativer Verabreichungsarten zu beurteilen. Bei Patienten, die keine Kapseln schlucken können, sollten Angehörige von Gesundheitsberufen nach klinischem Ermessen über eine geeignete Verabreichung entscheiden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Überempfindlichkeit gegenüber Lokalanästhetika.
- Ventrikuläre Tachyarrhythmie.
- totaler atrioventrikulärer Block (AV-Block) (d. h. AV-Block III. Grades) oder jeder AV-Block, der sich zu einem totalen AV-Block entwickeln könnte (AV-Block I. Grades mit deutlich verlängertem PR-Intervall (≥ 240 ms) und/oder verbreitertem QRS-Komplex (≥ 120 ms), AV-Block II. Grades, Schenkelblock, bifaszikulärer und trifaszikulärer Block).
- Myokardinfarkt (akut oder in der Vorgeschichte) oder anormale Q-Zacken.
- Symptomatische koronare Herzerkrankung.
- Herzinsuffizienz mit Auswurfvolumen im mittleren (40-49 %) und verringerten (< 40 %) Bereich.

- Atriale Tachyarrhythmie, Vorhofflimmern oder –flattern.
- Sinusknoten-Dysfunktion (einschließlich Sinusfrequenz < 50 Schläge pro Minute).
- Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Torsades de Pointes induzieren (siehe Abschnitt 4.5).
- Gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kardiale Arrhythmien

Mexiletin kann eine Arrhythmie hervorrufen oder eine vorbestehende – diagnostizierte oder nicht diagnostizierte – Arrhythmie verstärken (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Vor Beginn einer Behandlung mit Mexiletin sollte bei allen Patienten eine detaillierte und sorgfältige kardiale Beurteilung (EKG, 24- bis 48-Stunden Langzeit-EKG und Echokardiografie) durch einen Kardiologen durchgeführt werden, um die kardiale Verträglichkeit von Mexiletin zu bestimmen. Eine kardiale Beurteilung kurz nach Behandlungsbeginn (z. B. innerhalb von 48 Stunden) wird empfohlen.

Während der Behandlung mit Mexiletin und im Zusammenhang mit Dosisänderungen muss das Monitoring der kardialen Funktionen der Patienten entsprechend dem Herzzustand des Patienten erfolgen:

- Bei Patienten ohne Herzanomalien wird ein regelmäßiges EKG-Monitoring empfohlen (alle 2 Jahre oder gegebenenfalls öfter).
- Bei Patienten mit Herzanomalien und bei Patienten, die zu solchen Anomalien neigen, sollte vor und nach jeder Dosiserhöhung eine detaillierte kardiale Beurteilung, einschließlich EKG, durchgeführt werden. Während der Erhaltungstherapie wird eine detaillierte kardiale Beurteilung, einschließlich EKG, 24- bis 48-Stunden Langzeit-EKG und Echokardiografie, mindestens einmal jährlich empfohlen, oder häufiger, wenn dies im Rahmen der routinemäßigen kardialen Beurteilung als notwendig erachtet wird.

Die Patienten sollten über die Symptome von Arrhythmien (Ohnmacht, Herzklopfen, Schmerzen im Brustkorb, Atemnot, Benommenheit, Kreislaufschwäche und Synkopen) informiert werden und sollten sich bei jeglichen Symptomen von Arrhythmien sofort an eine Notaufnahme wenden.

Bei Herzerkrankungen, die nicht in Abschnitt 4.3 aufgeführt sind, muss der Nutzen der antimyotonischen Wirkungen von Mexiletin im Einzelfall gegen das Risiko kardialer Komplikationen abgewogen werden.
Mexiletin muss sofort abgesetzt werden, wenn eine Erregungsleitungsstörung oder eine der in Abschnitt 4.3 aufgeführten Kontraindikationen festgestellt wird.

Ein Elektrolytungleichgewicht wie Hypokaliämie, Hyperkaliämie oder Hypomagnesiämie kann die proarrhythmische Wirkung von Mexiletin verstärken. Daher sollte vor Beginn der Therapie mit Mexiletin bei jedem Patienten eine Elektrolyt-Bestimmung durchgeführt werden. Ein Elektrolyt-Ungleichgewicht muss vor der Anwendung von Mexiletin korrigiert und während der Behandlung überwacht werden (mit einer Periodizität, die von Patient zu Patient anzupassen ist).

Erhöhte Koffeinkonzentrationen bei gleichzeitiger Anwendung von Mexiletin können bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen bedenklich sein. (siehe Abschnitt 4.5).

Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Unter DRESS versteht man ein Syndrom, das in seiner vollständigen Form schwere Hauteruptionen, Fieber, Lymphadenopathie, Hepatitis, hämatologische Anomalien mit Eosinophilie und atypischen Lymphozyten umfasst und auch andere Organe betreffen kann. Die Symptome treten typischerweise 1–8 Wochen nach der Exposition gegenüber dem Arzneimittel auf. Schwere systemische Manifestationen sind für eine Sterblichkeitsrate von 10 % verantwortlich. Die berichtete Inzidenz von DRESS liegt zwischen 1:1 000 und 1:10 000 behandelten Patienten.
Als mögliche Ursachen wurden mehrere Arzneimittel identifiziert, darunter Antikonvulsiva, Antibiotika und auch Mexiletin. Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber Mexiletin oder sonstigen Bestandteilen dieses Arzneimittels oder gegenüber Lokalanästhetika haben ein hohes Risiko für die Entwicklung von DRESS und dürfen kein Mexiletin erhalten (siehe Abschnitt 4.3).

Epilepsie

Patienten mit Epilepsie müssen überwacht werden, da Mexiletin die Häufigkeit von Krampfanfällen erhöhen kann.

CYP2D6-Polymorphismus

CYP2D6-Polymorphismus kann die Pharmakokinetik von Mexiletin beeinflussen (siehe Abschnitt 5.2). Eine höhere systemische Exposition wird bei Patienten erwartet, die langsame CYP2D6-Metabolisierer sind oder CYP2D6 hemmende Arzneimittel anwenden (siehe Abschnitt 4.5). Unabhängig vom CYP450-Polymorphismus muss vor einer Dosiserhöhung eine Zeitspanne von mindestens 7 Tagen eingehalten werden, um sicherzustellen, dass die *Steady-State*-Spiegel erreicht werden und dass Mexiletin von allen Patienten gut vertragen wird.

Drogenscreening

Mexiletin kann in verschiedenen Amphetamin-Screening-Assays kreuzreagieren, was zu einem falsch-positiven Urintest auf Amphetamine führen kann, wenn Mexiletin eingenommen wird.

Rauchen

Rauchen beeinflusst die Pharmakokinetik von Mexiletin (siehe Abschnitt 4.5). Wenn ein Patient mit dem Rauchen beginnt, muss die Mexiletin-Dosis eventuell erhöht werden, und wenn ein Patient mit dem Rauchen aufhört, muss die Dosis eventuell reduziert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Antiarrhythmika, die Torsades de Pointes induzieren (Antiarrhythmika der Klassen Ia, Ic, III):
Die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin und Antiarrhythmika, die Torsades de Pointes induzieren (*Klasse Ia*: Chinidin, Procainamid, Disopyramid, Ajmalin; *Klasse Ic*: Encainid, Flecainid, Propafenon, Moricizin; *Klasse III*: Amiodaron, Sotalol, Ibutilid, Dofetilid, Dronedaron, Vernakalant) erhöht das Risiko von potenziell tödlichen Torsades de Pointes. Die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin und Antiarrhythmika, die Torsades de Pointes induzieren, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Andere Antiarrhythmika (Antiarrhythmika der Klassen Ib, II, IV):
Die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin und anderen Klassen von Antiarrhythmika (*Klasse Ib*: Lidocain, Phenytoin, Tocainid; *Klasse II*: Propranolol, Esmolol, Timolol, Metoprolol, Atenolol, Carvedilol, Bisoprolol, Nebivolol; *Klasse IV*: Verapamil, Diltiazem) wird wegen des erhöhten Risikos unerwünschter kardialer Reaktionen – außer in Ausnahmefällen -nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Wirkung anderer Arzneimittel auf Mexiletin

Mexiletin ist ein Substrat für die Stoffwechselwege unter Beteiligung hepatischer Enzyme. Es wird davon ausgegangen, dass eine Inhibition oder Induktion dieser Enzyme die Mexiletin-Plasmakonzentrationen verändert.

CYP1A2- und CYP2D6-Inhibitoren
Die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin und einem Leberenzym-Inhibitor (CYP1A2-Inhibitor: Ciprofloxacin, Fluvoxamin, Propafenon; CYP2D6-Inhibitor: Propafenon, Chinidin) erhöht signifikant die Mexiletin-Exposition und damit das Risiko von Nebenwirkungen, das mit Mexiletin assoziiert ist.
In einer Einzeldosis-Wechselwirkungsstudie wurde nach gleichzeitiger Anwendung von Fluvoxamin, einem Inhibitor von CYP1A2, die Clearance von Mexiletin um 38 % verringert.
Daher kann ein klinisches und EKG-Monitoring sowie die Anpassung der Mexiletin-Dosis während und nach der Behandlung mit einem CYP1A2- oder CYP2D6-Inhibitor indiziert sein.

CYP1A2- und CYP2D6-Induktoren
Die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin und einem Leberenzym-Induktor (CYP1A2-Induktor: Omeprazol; CYP2D6-Induktor: Phenytoin, Rifampicin) kann aufgrund einer erhöhten Metabolisierung in der Leber die Clearance und Eliminationsrate von Mexiletin erhöhen, was zu verringerten Plasmakonzentrationen und einer verringerten Halbwertszeit von Mexiletin führt.
In einer klinischen Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin und Phenytoin aufgrund der erhöhten Clearance zu einem signifikanten Rückgang der Exposition gegenüber Mexiletin ($p < 0,003$), was sich in einer deutlich verringerten Eliminationshalbwertszeit (17,2 bis 8,4 Stunden, $p < 0,02$) niederschlug.
Daher sollte die Mexiletin-Dosis, je nach klinischem Ansprechen, während und nach der Behandlung mit dem Enzym-Induktor angepasst werden.

Nach der oralen Anwendung von Einzel- (167 mg) und Mehrfach- (83 mg zweimal täglich über 8 Tage) Dosen von Mexiletin ist die Gesamtclearance von Mexiletin bei Rauchern aufgrund der Induktion von CYP1A2 signifikant erhöht (1,3- bis 1,7-fach), was zu einer entsprechend verringerten Eliminationshalbwertszeit und Arzneimittelexposition führt. Eventuell muss die Mexiletin-Dosis erhöht werden, wenn ein Patient während der Mexiletin-Behandlung mit dem Rauchen beginnt, und verringert werden, wenn ein Patient aufhört zu rauchen.

Wirkung von Mexiletin auf andere Arzneimittel

Das Potential von Mexiletin als Verursacher von Arzneimittelwechselwirkungen ist nicht bekannt. Patienten sollten bei gleichzeitiger Behandlung mit anderen Arzneimitteln sorgfältig überwacht werden, insbesondere bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite.

CYP1A2-Substrate
Mexiletin ist ein potenter Inhibitor von CYP1A2. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin und Arzneimitteln, die von CYP1A2 metabolisiert werden (wie Theophyllin, Koffein, Lidocain oder Tizanidin) mit Erhöhungen der Plasmakonzentrationen des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels einhergehen, was eine Verstärkung oder Verlängerung der therapeutischen Wirksamkeit und/oder von Nebenwirkungen zur Folge haben kann, insbesondere wenn Mexiletin gleichzeitig mit CYP1A2-Substraten mit geringer therapeutischer Breite, z. B. Theophyllin und Tizanidin, angewendet wird.

Die CYP1A2-Substrat-Blutspiegel sollten überwacht werden, insbesondere wenn die Mexiletin-Dosis geändert wird. Eine entsprechende Anpassung der Dosis des CYP1A2-Substrats sollte in Betracht gezogen werden.

Koffein
In einer klinischen Studie mit 12 Teilnehmern (5 gesunde Teilnehmer und 7 Patienten mit Herzrhythmusstörungen) war die Koffe-

in-Clearance nach Anwendung von Mexiletin um 50 % reduziert. Erhöhte Koffeinkonzentrationen bei gleichzeitiger Anwendung von Mexiletin können bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen bedenklich sein. Es wird daher empfohlen, die Koffeinzufuhr während der Behandlung mit Mexiletin zu reduzieren.

OCT2-Substrate
Der organische Kationen-Transporter 2 (OCT2) stellt einen wichtigen Weg für die Aufnahme von kationischen Verbindungen in der Niere dar. Wechselwirkungen zwischen Mexiletin und Arzneimitteln, die von OCT2 transportiert werden (wie Metformin und Dofetilid), sind möglich.
Wenn Mexiletin und andere OCT2-Substrate gleichzeitig angewendet werden sollen, sollten die OCT2-Substrat-Blutspiegel überwacht werden, insbesondere wenn die Mexiletin-Dosis geändert wird. Eine entsprechende Anpassung der Dosis des OCT2-Substrats sollte in Betracht gezogen werden.

Substrate anderer Enzyme und Transporter
Die potenziellen Wechselwirkungen zwischen Mexiletin und Substraten anderer gängiger Enzyme und Transporter sind noch nicht untersucht worden. Derzeit ist die gleichzeitige Anwendung von Mexiletin und Substraten mit einer geringen therapeutischen Breite wie Digoxin, Lithium, Phenytoin, Theophyllin oder Warfarin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine bzw. nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Mexiletin bei Schwangeren vor. Die begrenzt vorliegenden klinischen Daten über die Anwendung von Mexiletin bei schwangeren Frauen zeigen, dass Mexiletin die Plazenta passiert und den Fötus erreicht. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).
Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Mexiletin während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Mexiletin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Mexiletin Wirkungen auf Neugeborene/Säuglinge hat. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Mexiletin verzichtet werden soll bzw. die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Wirkungen von Mexiletin auf die Fertilität bei Menschen wurden nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien mit Mexiletin ergaben keine Hinweise auf gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Mexiletin hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Anwendung von Mexiletin können Müdigkeit, Verwirrtheit, verschwommenes Sehen auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Mexiletin behandelt wurden, sind Bauchschmerzen (12 %), Schlaflosigkeit (12 %) und Schwindel (8 %).
Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Mexiletin behandelt wurden, sind DRESS und Arrhythmie (atrioventrikulärer Block, Arrhythmie, Kammerflimmern).

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 2 nach SOC (Systemorganklasse) gemäß MedDRA und Häufigkeit tabellarisch aufgeführt, beginnend mit den häufigsten Nebenwirkungen und entsprechend den folgenden Konventionen: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Sehr häufige und häufige Nebenwirkungen sind Daten der MYOMEX-Studie entnommen. Weniger häufige Nebenwirkungen stammen von Daten nach der Markteinführung. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere geordnet.

Tabelle 2: Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Leukopenie Thrombozytopenie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Schlaflosigkeit
	Häufig	Somnolenz
	Nicht bekannt	Halluzinationen, Verwirrtheitszustand
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerz, Parästhesie,

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
		verschwommenes Sehen Schwindel
	Gelegentlich	Krampfanfall, Sprachstörungen
	Nicht bekannt	Doppeltsehen, Dysgeusie
Herzerkrankungen	Häufig	Tachykardie
	Gelegentlich	Bradykardie
	Nicht bekannt	atrioventrikulärer Block
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hautrötung, Hypotonie
	Nicht bekannt	Kreislaufkollaps, Hitzewallung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Nicht bekannt	Lungenfibrose
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen
	Häufig	Übelkeit
	Nicht bekannt	Diarrhoe, Erbrechen, Ösophagusulzera und -perforation
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	anormale Leberfunktion
	Sehr selten	durch Arzneimittel induzierte Leberschädigung, Lebererkrankung, Hepatitis
Erkankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Akne
	Sehr selten	Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
	Sehr selten	Dermatitis exfoliativa Stevens-Johnson-Syndrom
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Gliederschmerzen
	Nicht bekannt	Lupus-ähnliches Syndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Müdigkeit, Asthenie, Beschwerden im Brustbereich, Unwohlsein

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheitsbeurteilung bei Kindern und Jugendlichen wurde in der MEX-NM-301-Studie untersucht, in der 12 pädiatrische Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren mit einem Gewicht von mindestens 20 kg Mexiletin erhielten (siehe Abschnitt 5.1). Zwei (2) dieser Patienten berichteten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Man geht davon aus, dass unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die bei Erwachsenen festgestellt wurden, auch für Kinder und Jugendliche gelten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Todesfälle bei akuten Überdosierungen wurden bei der Einnahme von 4,4 g Mexiletinhydrochlorid berichtet, aber auch ein Überleben nach einer akuten Überdosierung mit etwa 4 g oralem Mexiletinhydrochlorid wurde berichtet.

Zu den Symptomen einer Überdosierung von Mexiletin gehören neurologische Störungen (Parästhesie, Verwirrtheit, Halluzination, Krampfanfälle) und Herzerkrankungen (Sinusbradykardie, Hypotonie, Kollaps und im Extremfall Herzstillstand).

Behandlung einer Überdosierung

Die Behandlung ist hauptsächlich symptomatisch. Die Schwere der Symptome kann eine Beobachtung im Krankenhaus erfordern. Bei Bradykardie mit Hypotonie sollte intravenöses Atropin angewendet werden. Bei Krampfanfällen sollten Benzodiazepine angewendet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Herztherapie, Antiarrhythmika, Klasse Ib,
ATC-Code: C01BB02.

Wirkmechanismus

Mexiletin blockiert Natriumkanäle mit einer stärkeren Potenz bei übermäßigem Anstieg von Aktionspotenzialen (frequenzabhängiger Block) und/oder bei längerer Depolarisation (spannungsabhängiger Block), wie es in erkrankten Geweben auftritt, als bei physiologischer Erregbarkeit (ruhender oder tonischer Block). Mexiletin wirkt daher vor allem auf Muskelfasern, die wiederholten Entladungen ausgesetzt sind (z. B. Skelettmuskeln). Es verbessert die Myotonie-Symptome durch Verringerung der Muskelsteifheit, indem die Verzögerung der Muskelentspannung reduziert wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Erwachsene ab 18 Jahren
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Mexiletin bei nicht-dystropher Myotonie wurde in MYOMEX, einer multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Crossover-Studie (2 Behandlungszeiträume von 18 Tagen) mit einer 4-tägigen Auswaschphase, bei 13 Patienten mit Myotonia congenita (MC) und 12 Patienten mit Paramyotonia congenita (PC) untersucht. Das Alter der gesamten Studienpopulation lag zwischen 20 und 66 Jahren und etwa 2/3 der Patienten waren männlich.

Patienten mit myotonischen Symptomen unter Beteiligung von mindestens zwei Bereichen und Auswirkungen auf mindesten 3 tägliche Aktivitäten wurden in die Studie eingeschlossen. Die Patienten wurden randomisiert nach einem Crossover-Design einer Sequenz mit den 2 folgenden Behandlungen zugewiesen: a) Mexiletin, beginnend bei 167 mg/Tag und alle 3 Tage in Schritten von 167 mg titriert, um nach einer Woche eine maximale Dosis von 500 mg/Tag zu erreichen, oder b) Placebo.[(1)]

Die primäre Wirksamkeitsmessung für MC und PC war die Bewertung der Schwere der Steifheit gemäß den Eigenangaben der Patienten auf einer visuellen Analogskala (VAS). Die VAS ist als ein absolutes Maß konstruiert. Sie ist eine 100 mm lange gerade horizontale Linie mit den Endpunkten „keine Steifheit" (0) und „schlimmstmögliche Steifheit" (100). Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand der individualisierten neuromuskulären Lebensqualitätsskala (INQoL) und der Zeit, die benötigt wurde, um von einem Stuhl aufzustehen, um den Stuhl herumzugehen und sich wieder hinzusetzen (Stuhltest).

Die Ergebnisse für den primären und die wichtigsten sekundären Endpunkte sind in der folgenden Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Zusammenfassung der Ergebnisse für die primären und wichtigsten sekundären Endpunkte

	Mexiletin	Placebo
Primäranalyse **Steifheits-Score (VAS) (mm)**		
Anzahl der Teilnehmer	25	25
Medianer VAS-Wert bei Baseline	71,0	81,0
Medianer VAS-Wert an Tag 18	16,0	78,0
Mediane prozentuale Veränderung des VAS-Werts gegenüber der Baseline	-42,0	2,0
Prozentsatz der Patienten mit einer absoluten VAS-Veränderung gegenüber der Baseline ≥ 50 mm an Tag 18	12/21 (57,1 %)	3/22 (13,6 %)
Wirkung der Behandlung (Lineares Modell gemischter Effekte)	p < 0,001	
Sekundäre Analyse **Stuhltest (s)**		
Anzahl der Teilnehmer	25	25
Mittlerer (SD) Wert bei Baseline	7,3 (3,5)	
Mittlerer (SD) Wert an Tag 18	5,2 (1,6)	7,5 (4,1)
Mittlere (SD) absolute Veränderung gegenüber der Baseline	-2,1 (2,9)	0,2 (1,6)
Wirkung der Behandlung (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test)	p = 0,0007	
Sekundäre Analyse **Individualisierte neuromuskuläre Lebensqualität – Lebensqualität insgesamt**		
Anzahl der Teilnehmer	25	25
Medianer Wert bei Baseline	51,1	
Medianer Wert an Tag 18	23,3	48,3
Mediane absolute Veränderung gegenüber der Baseline	-25,0	1,1
Wirkung der Behandlung (lineares gemischtes Modell)	p < 0,001	

(1) Der Bericht zur klinischen Studie bezieht sich auf eine Dosis von 200 mg, bei der es sich um die Menge Mexiletinhydrochlorid (entsprechend 166,62 mg Mexiletin) handelt.

	Mexiletin	Placebo
Sekundäre Analyse **Index zur Beurteilung des klinischen Gesamteindrucks hinsichtlich Wirksamkeit (Clinical Global Impression [CGI] Efficacy).**		
Anzahl der Teilnehmer	25	25
CGI gemäß Wirksamkeitsbeurteilung durch die Prüfärzte	22 (91,7 %)	5 (20,0 %)
CGI gemäß Wirksamkeitsbeurteilung durch die Patienten	23 (92,0 %)	6 (24,0 %)
Wirkung der Behandlung (Mc-Nemar-Test)	p < 0,001	
Sekundäre Analyse **Präferenz zwischen den 2 Behandlungszeiträumen**		
Anzahl der Teilnehmer	25	25
Bevorzugter Zeitraum	20 (80,0 %)	5 (20,0 %)
Wirkung der Behandlung (Binomialtest)	p = 0,0041	
Sekundäre Analyse **Klinische Myotonie-Skala – Gesamtscore der Schwere (Severity Global Score)**		
Anzahl der Teilnehmer	25	25
Mittlerer (SD) Wert bei Baseline	53,8 (10,0)	
Mittlerer (SD) Wert an Tag 18	24,0 (17,1)	47,6 (23,3)
Mittlere (SD) absolute Veränderung gegenüber der Baseline	-29,8 (16,0)	-6,2 (19,0)
Wirkung der Behandlung (lineares gemischtes Modell)	p < 0,001	
Sekundäre Analyse **Klinische Myotonie-Skala – Gesamtscore der Behinderung (Disability Global Score)**		
Anzahl der Teilnehmer	25	25
Mittlerer (SD) Wert bei Baseline	7,8 (2,8)	
Mittlerer (SD) Wert an Tag 18	2,7 (2,6)	7,0 (3,8)
Mittlere (SD) absolute Veränderung gegenüber der Baseline	-5,1 (3,1)	-0,8 (3,4)
Wirkung der Behandlung (lineares gemischtes Modell)	p < 0,001	

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche im Alter von 6 bis 17 Jahren
Eine offene, multizentrische, einarmige, interventionelle Studie wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis < 18 Jahren zur Beurteilung von Sicherheit, Steady-State-PK und Wirksamkeit von Mexiletin zur Behandlung von Myotonie durchgeführt.

An Tag 56 (Studienende, EOS) wurden numerische Veränderungen gegenüber der Baseline bei den beurteilten Wirksamkeitsendpunkten beobachtet (formale statistische Tests wurden nicht durchgeführt):

- VAS-Beurteilungen: numerische Verringerungen gegenüber der Baseline wurden bei den vom Patienten berichteten Scores für Steifheit, Schmerzen und Schwäche/Müdigkeit verzeichnet.
    - Steifheit: mittlere Veränderung -53,7 (SD 19,62) in Kohorte 1; -21,7 (SD 27,5) in Kohorte 2; -44,1 (SD 25,77) insgesamt
    - Schmerzen: mittlere Veränderung -13,6 (SD 18,32) in Kohorte 1; 4,3 (SD 19,86) in Kohorte 2; -8,2 (SD 19,65) insgesamt
    - Schwäche/Müdigkeit: mittlere Veränderung -21,0 (SD 22,91) in Kohorte 1; -17,0 (SD 41,87) in Kohorte 2; -19,8 (SD 27,26) insgesamt
    - FAS-Beurteilungen: In Kohorte 2 zeigten zwei Patienten (im Alter von 6 bis 8 Jahren) zu Studienende in der Functional Assessment Scale (FAS) Veränderungen beim Steifheits-Score gegenüber der Baseline von -3 (SD 1,41), Veränderungen beim Schmerz-Score gegenüber der Baseline von -1 (SD 1,41) und Veränderungen beim Schwäche/Müdigkeits-Score gegenüber der Baseline von 2 (SD 0).
- Numerische Verbesserungen gegenüber der Baseline wurden bei den Scores der vom Patienten und von den Eltern ausgefüllten neuromuskulären Module, der Myotonia Behaviour Scale (MBS) und dem Paediatric Quality of Life Inventory (PedsQL), verzeichnet.
    - Neuromuskuläres Modul (PedsQL), mittlere Veränderungen gegenüber der Baseline zu Studienende:
        - Vom Patienten berichtet: 11,7 (SD 10,69) in Kohorte 1; 5,0 (SD 3,75) in Kohorte 2; 9,3 (SD 9,18) insgesamt
        - Von den Eltern berichtet: 4,4 (SD 5,06) in Kohorte 1; -1,0 (SD 20,09) in Kohorte 2; 2,2 (SD 12,98) insgesamt
    - Die MBS wurde bei Baseline und zu Studienende beurteilt, und die numerischen Veränderungen gegenüber der Baseline betrugen wie folgt:
        - Der Mittelwert (SD) der Veränderung beim MBS-Score zu Studienende betrug -1,7 (1,11) in Kohorte 1, -0,2 (0,84) in Kohorte 2 und -1,1 (1,24) insgesamt.

- Zu Studienende zeigten 8 von 12 Teilnehmern (66,7 %) eine Verringerung des MBS-Scores im Vergleich zur Baseline, 3 von 12 (25,0 %) zeigten keine Veränderung und bei 1 von 12 (8,3 %) war der Score gestiegen.

- Zu Studienende wurden 11 von 12 Teilnehmern (92 %) bei den Beurteilungen des Prüfarztes/der Eltern/des Patienten als „sehr wirksam" oder „gut" eingestuft.
- Myotonie beim Händedruck: Bei der Dauer bis zur Entspannung zeigte sich über den gesamten Behandlungszeitraum eine numerische Verringerung gegenüber der Baseline.
    - -0,06 s (SD 0,10) in Kohorte 1
    - -0,11 s (SD 0,21) in Kohorte 2
    - -0,09 s (SD 0,16) insgesamt

Kinder unter 6 Jahren
Aufgrund der Seltenheit und Heterogenität der Myotonie in dieser Altersgruppe liegen keine Daten für Kinder unter 6 Jahren vor, und die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe sind nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.2).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Mexiletin wird nach oraler Anwendung mit einer Bioverfügbarkeit von ca. 90 % bei gesunden Studienteilnehmern schnell und fast vollständig resorbiert. Plasma-Spitzenkonzentrationen nach oraler Anwendung treten innerhalb von 2 bis 3 Stunden auf. Nach wiederholter Anwendung wurde keine nennenswerte Akkumulation von Mexiletin beobachtet.
Nahrung hat keinen Einfluss auf die Geschwindigkeit oder das Ausmaß der Resorption von Mexiletin. Daher kann Mexiletin mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Bei der maximalen Erwachsenendosis (200 mg dreimal täglich; 600 mg/Tag) betrug die mittlere Plasmakonzentration, die 2 Stunden nach der Dosis (C2h) im Steady State gemessen wurde, 1,10 µg/ml (SD 0,42, n = 24).
Bei pädiatrischen Patienten betrug bei der höchsten untersuchten Dosis (167 mg dreimal täglich; 501 mg/Tag) die über das geometrische Mittel berechnete Cmax 1,39 µg/ml und die über das geometrische Mittel berechnete $AUC_{\tau,ss}$ 8 552 µg·h/l, jeweils im Steady State gemessen (Tag 42).
Die Exposition war bei Erwachsenen und bei Kindern vergleichbar.

Verteilung

Mexiletin wird schnell im Körper verteilt. Das Verteilungsvolumen ist groß und variiert bei gesunden Personen zwischen 5 und 9 l/kg.
Mexiletin ist schwach an Plasmaproteine gebunden (55 %).
Mexiletin passiert die Plazentaschranke und diffundiert in die Muttermilch.

Biotransformation

Mexiletin wird hauptsächlich (90 %) in der Leber metabolisiert, wobei der primäre Weg der CYP2D6-Metabolismus ist, obwohl es auch ein Substrat für CYP1A2 ist. Der metabolische Abbau erfolgt über verschiedene Wege, darunter aromatische und aliphatische Hydroxylierung, Dealkylierung, Desaminierung und N-Oxidation. Einige der resultierenden Metaboliten werden einer weiteren Konjugation mit Glucuronsäure (Phase-II-Metabolismus) unterzogen, darunter die Hauptmetaboliten p-Hydroxymexiletin, Hydroxy-Methylmexiletin und N-Hydroxymexiletin.
Der Einfluss des CYP2D6-Phänotyps auf den Mexiletinmetabolismus wurde umfassend untersucht. Die Pharmakokinetik von Mexiletin zeichnet sich durch eine deutlich geringere Gesamt- und renale Clearance aus, was bei langsamen Metabolisierern im Vergleich zu schnellen Metabolisierern zu einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit, einer höheren Exposition und einem geringeren Verteilungsvolumen führt.

Etwa 10 % werden unverändert über die Niere ausgeschieden.

Elimination

Mexiletin wird beim Menschen langsam eliminiert (mit einer mittleren Eliminationshalbwertszeit von 10 Stunden, bei einem Bereich zwischen 5 und 15 Stunden).
Die Ausscheidung von Mexiletin erfolgt im Wesentlichen über die Niere (90 % der Dosis, davon 10 % als unverändertes Mexiletin).

Bei einem sauren pH-Wert im Urin kann sich die Ausscheidung von Mexiletin, verglichen mit einem normalen oder alkalischen pH-Wert, erhöhen. In einer klinischen Studie wurde bei einem pH Wert von 5 die Mexiletin-Dosis von 51 % über die Niere ausgeschieden im Vergleich zu 10 % bei normalem pH-Wert. Es wird nicht erwartet, dass Veränderungen des Urin-pH-Wertes Auswirkungen auf die Wirksamkeit oder Sicherheit haben.

Linearität/Nichtlinearität

Ein linearer Zusammenhang zwischen der Mexiletin-Dosis und der Plasmakonzentration wurde im Dosisbereich von 83 bis 500 mg beobachtet.

Besondere Patientengruppen

CYP2D6-Polymorphismus
CYP2D6-Polymorphismus wirkt sich auf die Pharmakokinetik von Mexiletin aus. Personen, die langsame CYP2D6-Metabolisierer (poor metabolisers, PM) sind, weisen höhere Mexiletin-Konzentrationen auf als intermediäre (IM), schnelle (d. h. normale) oder ultraschnelle (UM) CYP2D6-Metabolisierer. Nachfolgend sind die Anteile verschiedener Populationen ethnischer Abstammung für die verschiedenen Klassen in Tabelle 4 tabellarisch aufgelistet.

Tabelle 4: Anteile verschiedener Populationen ethnischer Abstammung für die CYP2D6-Klassen

Ethnische Abstammung	Langsame Metabolisierer (PM)	Intermediäre Metabolisierer (IM)	Ultraschnelle Metabolisierer (UM)
Kaukasier	Bis zu 10 %	1-2 %	Bis zu 10 %
Afrikaner	Bis zu 10 %	-	Bis zu 5 %
Asiaten	Bis zu 5 %	Mehr als 50 %	Bis zu 2 %

Körpergewicht
In den pharmakokinetischen Populationsanalysen wurde festgestellt, dass das Körpergewicht die Pharmakokinetik von Mexiletin beeinflusst.

Alter
Es gibt keinen klinisch relevanten Einfluss des Alters auf die Exposition von Mexiletin bei Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die wichtigsten beobachteten Wirkungen bei Ratten und/oder Hunden waren Erbrechen, Durchfall, Tremor, Ataxie, Krämpfe und Tachykardie. Diese Studien wurden jedoch nicht nach heutigen Standards durchgeführt und ihre klinische Relevanz ist von daher unklar.

Die toxikologischen Studien umfassen 1 Toxizitätsstudie mit wiederholter Verabreichung an Hunden, 2 Karzinogenitätsstudien an Mäusen und Ratten und 8 Reproduktions- und Entwicklungstoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen.

Eine GLP-konforme juvenile Toxizitätsstudie an Ratten ergab keine unerwünschten Wirkungen, die maximale Exposition lag jedoch unter bzw. in der Größenordnung der Exposition beim Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Maisstärke
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Kapselhülle (Namuscla 62 mg Hartkapseln)

Titandioxid (E 171)
Gelatine

Kapselhülle (Namuscla 83 mg und 167 mg Hartkapseln)

Eisen(III)-oxidhydrat (E 172)
Titandioxid (E 171)
Gelatine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Namuscla-Hartkapseln sind in Aluminium//PVC/PVDC-Blisterpackungen à 30, 50, 100, 200 oder 300 Kapseln in einem Karton verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143
60314 Frankfurt am Main
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1325/001 - 014

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Dezember 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. August 2023

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.