

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mexiletin (Namuscla®)

Lupin Europe GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	9
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	11

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Chemische Formel von Mexiletin [1]	7
Abbildung 2: Wirkmechanismus von Mexiletin [4; 6; 7]	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzw.	beziehungsweise
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
EPAR	Europäischer öffentlicher Bewertungsbericht (European Public Assessment Report)
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
inkl.	inklusive
mg	Milligramm
NDM	Nicht-dystrophe Myotonien
PZN	Pharmazentralnummer
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
z. B.	zum Beispiel

2 Modul 2 – allgemeine Informationen¹

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

¹ Die Erstellung des Dossiers erfolgte unter Verwendung der bis zum 17. November 2025 gültigen Modulvorlagen. Die Einreichung des Dossiers fand jedoch nach Inkrafttreten der Änderungen der Verfahrensordnung vom 17. Juli 2025 statt. Die Änderungen entsprechend den Vorgaben der neuen Modulvorlage wurden umgesetzt.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Mexiletin
Handelsname:	Namuscla®
ATC-Code:	C01BB02

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
15294088	EU/1/18/1325/001	Jede Kapsel enthält Mexiletinhydrochlorid, entsprechend 166,62 mg Mexiletin	30 Kapseln
15294094	EU/1/18/1325/003	Jede Kapsel enthält Mexiletinhydrochlorid, entsprechend 166,62 mg Mexiletin	100 Kapseln
20099087	EU/1/18/1325/007	Jede Kapsel enthält Mexiletinhydrochlorid, entsprechend 83,31 mg Mexiletin	100 Kapseln
20099093	EU/1/18/1325/012	Jede Kapsel enthält Mexiletinhydrochlorid, entsprechend 62,48 mg Mexiletin	100 Kapseln

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Mexiletin ist ein Klasse-1b-Antiarrhythmikum, das auf der Vaughan-Williams-Klassifikation basiert, lokalanästhetische Eigenschaften aufweist und in Struktur und Aktivität Lidocain (Lignocain) und Flecainid ähnelt. Mexiletin ist ein weißes oder fast weißes, kristallines Pulver.

Es zeigt Polymorphismus, ist in Wasser und Methylalkohol frei löslich sowie in Dichlormethan schwer löslich. Eine 10 %-ige Lösung in Wasser hat einen pH-Wert von 4,0 bis 5,5.

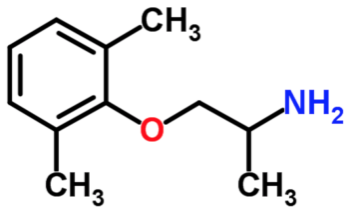


Abbildung 1: Chemische Formel von Mexiletin [1]

Die nicht-dystrophischen Myotonien (NDM) sind eine Gruppe seltener monogenetischer Muskelerkrankungen, die durch Mutationen in den Genen für muskuläre spannungsabhängige Natrium- (*SCN4A*) oder Chloridionenkanäle (*CLCN1*) verursacht werden. Dysfunktionale Ionenkanäle führen zu einer Übererregbarkeit der Muskelmembran, die sich klinisch in einer Myotonie äußert, bei der nach einer willkürlichen Muskelkontraktion unkontrollierte Nachpotentiale auftreten, die die Entspannung der Muskelfasern verzögern [2]. Diese Nachpotentiale können elektromyographisch erfasst werden und unterstützen die Diagnosestellung, da Störungen der Chlorid- und Natriumkanäle charakteristische Muster in der Elektromyographie aufweisen [3].

Aktionspotentiale der Skelettmuskulatur werden durch die Aktivierung von spannungsgesteuerten Natriumkanälen erzeugt, die die sarkolemmale Membran depolarisieren. Die Repolarisation des Sarkolems und die Stabilität des Ruhepotentials erfolgen durch die kombinierte Aktivität von Kalium- und Chloridkanälen [2]. Ein normaler Skelettmuskel weist eine hohe Chloridleitfähigkeit auf, die die Kaliumleitfähigkeit um mehr als das Zweifache im Ruhezustand übersteigt. Bei Muskelaktivität kommt es zum erhöhten Kaliumausstrom, was in der normalen Muskulatur durch die hohe Chloridleitfähigkeit ausgeglichen wird und eine schnelle Repolarisation der t-Tubuli nach einem Aktionspotential erlaubt. Der Chloridkanal stabilisiert und reguliert somit die elektrische Erregbarkeit der Muskelmembran [4; 5]. Der Wirkmechanismus von Mexiletin ist in Abbildung 2 dargestellt.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

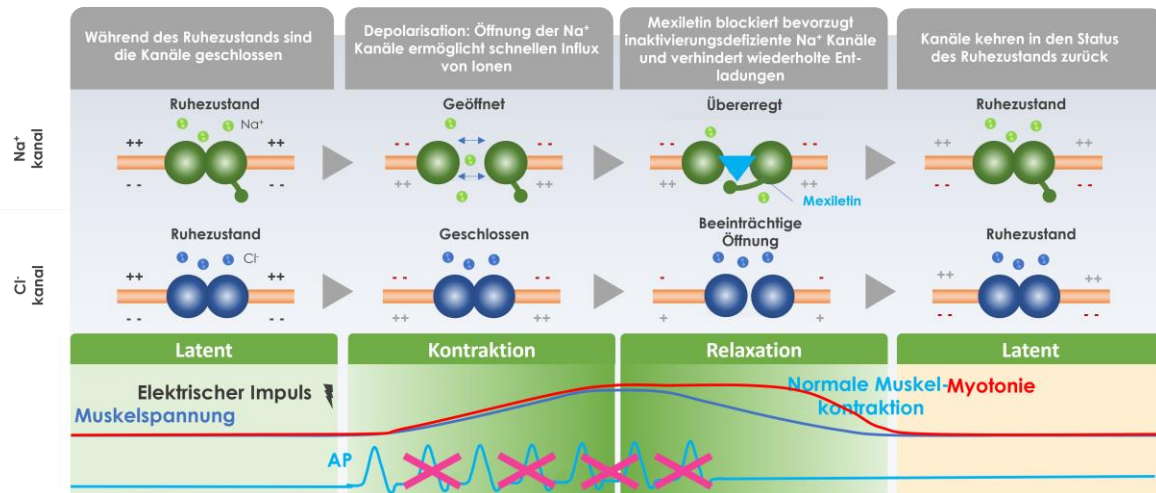


Abbildung 2: Wirkmechanismus von Mexiletin [4; 6; 7]

Mexiletin blockiert die Na⁺-Kanäle nutzungsabhängig, wodurch wiederholte Aktionspotentiale (AP) und eine Blockade der Muskeln minimiert werden. AP: Aktionspotential; Cl⁻: Chloridion; Na⁺: Natriumion.

Bei Chloridkanal-Myotonien (Myotonia congenita Typ Thomsen und Becker) führen Mutationen im CLC-1-Chloridkanal zu einer reduzierten Chloridleitfähigkeit, die durch einen verringerten intrazellulären Chlorid-Einstrom verursacht wird. Der verminderte Chloridstrom destabilisiert die Muskelmembran und prädisponiert sie für Übererregbarkeit, die durch die Ansammlung von Kalium in den t-Tubuli entsteht. Wenn der Chloridstrom die Kationenlast nicht ausreichend puffern kann, führt dies zu einer leichten Erregbarkeit und wiederholter Depolarisation der Muskelfaser. Das bedeutet, dass sich die Natriumkanäle bereits bei einer leichten Depolarisation öffnen, was zur Auslösung wiederholter, unwillkürlicher Aktionspotentiale führt und somit die Muskelspannung verlängert [5].

Der spannungsgesteuerte Natriumionenkanal, Nav1.4 (codiert durch *SCN4A*), ist für die Entstehung und Weiterleitung der Aktionspotentiale entlang der Muskelfaser, die letztlich eine kontrollierte Kontraktion des Muskels auslöst, essentiell. Nach der Öffnung kommt es zu einem kurzen und schnellen Einstrom von Natriumionen. Dieser Zustand dauert nur wenige Millisekunden; dann wird der Kanal schnell inaktiviert und ist für weitere Aktionspotentiale refraktär. Das ist wichtig, um eine übermäßige Depolarisation zu verhindern. Bei Natriumkanal-Myotonie ist die Kanaltaktung verändert. Es kommt zu einer verlangsamen oder unvollständigen Inaktivierung des Kanals, was zu einem erhöhten Natrium-Einstrom führt, der die Dauer des Aktionspotentials verlängert und eine anhaltende Depolarisation der Muskelfasern fördert. Mutationen im Natriumionenkanal führen zu multiplen Defekten in der Kanalsteuerung und erzeugen je nach Lokalisation der Mutation im Ionenkanal ein Spektrum von NDM, einschließlich der Paramyotonia congenita, Kalium-verstärkten Myotonien sowie Myotonien mit periodischen Lähmungen. Da die Mutationen, die den Natriumkanalopathien zugrunde liegen, die Erregbarkeit der Zellen erhöhen, werden sie als sogenannte *gain-of-function*-Mutationen bezeichnet [5].

Der Wirkungsmechanismus von Mexiletin ist bei beiden Formen der nicht-dystrophischen myotonen Erkrankungen gleich. Mexiletin bindet mit hoher Affinität an muskuläre

spannungsabhängige Natriumkanäle, wodurch eine schnelle Inaktivierung der Kanäle erfolgt und die Ausbreitung von Aktionspotentialen entlang der Muskelfaser verhindert wird [4; 8]. Die Hemmung der Natriumkanäle stabilisiert somit das Ruhepotential und reduziert die übermäßige Erregbarkeit der Muskelzelle [9]. Dabei blockiert Mexiletin die Natriumkanäle mit einer stärkeren Potenz bei übermäßigem Anstieg von Aktionspotentialen (frequenzabhängiger Block) und/oder bei längerer Depolarisation (spannungsabhängiger Block), wie sie in erkranktem Gewebe auftreten, im Vergleich zur physiologischen Erregbarkeit (ruhender oder tonischer Block) [10]. Mexiletin wirkt daher vor allem auf Muskelfasern, die wiederholten Entladungen ausgesetzt sind, welche bei einer Dysfunktion von Natrium- oder Chloridkanälen auftreten [6]. Mexiletin verbessert dabei die Myotonie-Symptome durch Verringerung der Muskelsteifheit [2; 11].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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 ^b .	Ja	28.05.2026 ^c	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Gemäß Fachinformation. Die Population der erwachsenen Patienten ab 18 Jahren war bereits im Jahr 2019 Gegenstand einer Nutzenbewertung (G-BA Beschluss: 01. August 2019). Für das vorliegende Nutzenbewertungsdossier ist ausschließlich die Population der pädiatrischen Patienten von 6 bis einschließlich 17 Jahren relevant (fett gedruckt). c: Das Datum der Zulassungserteilung bezieht sich auf die pädiatrische Indikation; für erwachsene Patienten mit nicht-dystrophen myotonischen Erkrankungen erfolgte die Zulassung bereits am 18.12.2018.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet in Tabelle 2-3 wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) aus dem EPAR Anhang I entnommen [10].

Am 07.06.2013 wurde Mexiletin von der Europäischen Kommission der Status eines Medikaments für seltene Leiden zur Behandlung von nicht-dystrophen myotonen Störungen zugesprochen (Vorgangsnummer: EU/3/13/1126) [12].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Namuscla® ist für die symptomatische Behandlung von Myotonie bei erwachsenen Patienten mit nicht-dystrophen myotonischen Erkrankungen indiziert.	18.12.2018

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Die Informationen zum Anwendungsgebiet wurden der Summary of Product Characteristics (SmPC) aus dem EPAR Anhang I von Mexiletin (Namuscla®) entnommen [13].

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zu Abschnitt 2.1

Allgemeine und regulatorische Angaben zum Arzneimittel und die Beschreibung der Anwendungsgebiete wurden der SmPC aus dem EPAR Anhang I von Mexiletin (Namuscla®) entnommen [10].

Zur Ermittlung der Angaben zum Wirkmechanismus von Mexiletin wurde auf die SmPC aus dem EPAR Anhang I [10] sowie auf Sekundärliteratur (siehe 2.4) zurückgegriffen.

Zu Abschnitt 2.2

Die Angabe zu dem weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiet wurde der SmPC aus dem EPAR Anhang I von Mexiletin (Namuscla®) entnommen [13].

Die Informationen über den Status als ein Medikament für seltene Leiden von der Europäischen Kommission wurden aus der Veröffentlichung des CHMP [12] entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. ChemSpider 2018. Mexiletine. In: Chemistry, R. S. o. (ed.) *ChemSpider - Search and share chemistry*. <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4034.html>.
2. Stunnenberg, B. C., LoRusso, S., Arnold, W. D., Barohn, R. J., Cannon, S. C., Fontaine, B., Griggs, R. C., Hanna, M. G., Matthews, E., Meola, G., Sansone, V. A., Trivedi, J. R., van Engelen, B. G. M., Vicart, S. & Statland, J. M. 2020. Guidelines on clinical presentation and management of nondystrophic myotonias. *Muscle & nerve*, 62, 430–44.
3. Fournier, E., Arzel, M., Sternberg, D., Vicart, S., Laforet, P., Eymard, B., Willer, J. C., Tabti, N. & Fontaine, B. 2004. Electromyography guides toward subgroups of mutations in muscle channelopathies. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 56, 650–61.
4. Heatwole, C. R., Statland, J. M. & Logigian, E. L. 2013. The diagnosis and treatment of myotonic disorders. *Muscle & nerve*, 47, 632–48.
5. Platt, D. & Griggs, R. 2009. Skeletal muscle channelopathies: new insights into the periodic paralyses and nondystrophic myotonias. *Curr Opin Neurol*, 22, 524–31.
6. Wang, G. K., Russell, C. & Wang, S. Y. 2004. Mexiletine block of wild-type and inactivation-deficient human skeletal muscle hNav1.4 Na⁺ channels. *The Journal of physiology*, 554, 621–33.

7. De Luca, A., Pierno, S., Natuzzi, F., Franchini, C., Duranti, A., Lentini, G., Tortorella, V., Jockusch, H. & Camerino, D. C. 1997. Evaluation of the antimyotonic activity of mexiletine and some new analogs on sodium currents of single muscle fibers and on the abnormal excitability of the myotonic ADR mouse. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 282, 93–100.
8. Desaphy, J.-F., Altamura, C., Vicart, S., Fontaine, B. & Bonne, G. 2021. Targeted Therapies for Skeletal Muscle Ion Channelopathies: Systematic Review and Steps Towards Precision Medicine. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 8, 357–81.
9. Suetterlin, K. J., Raja Rayan, D., Matthews, E. & Hanna, M. G. 2020. Mexiletine (NaMuscla) for the treatment of myotonia in non-dystrophic myotonic disorders. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 8, 43–9.
10. European Medicine Agency (EMA) 2026. Namuscla (Mexiletin): EPAR - Anhang I - Summary of Product Characteristics (DE).
11. Saltarella, I., Laghetti, P., Dell'Atti, S., Altamura, C. & Desaphy, J. F. 2025. Pharmacological therapy of non-dystrophic myotonias. *Acta myologica : myopathies and cardiomyopathies : official journal of the Mediterranean Society of Myology*, 44, 23–7.
12. European Medicine Agency (EMA) 2013. Public summary of opinion on orphan designation. Mexiletine hydrochloride for the treatment of non-dystrophic myotonia [Online]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/13/1126-public-summary-opinion-orphan-designation-mexiletine-hydrochloride-treatment-non-dystrophic_en.pdf [Zugriff am 26.05.2025].
13. European Medicine Agency (EMA) 2018. Namuscla (Mexiletin): EPAR - Anhang I - Summary of Product Characteristics (DE).