

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Namuscla 167 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje mexiletinum 166,62 mg odpovídající mexiletini hydrochloridum.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdé tobolky (tobolky).

Přípravek Namuscla tobolky jsou tvrdé želatinové tobolky (20 mm) obarvené barvivem Swedish orange a naplněné bílým práškem.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Namuscla je indikován k symptomatické léčbě myotonie u dospělých pacientů s non-dystrofickými myotonickými poruchami.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená počáteční dávka mexiletinu je 167 mg denně (1 tobolka denně). Po nejméně 1 týdnu léčby lze podle klinické odezvy denní dávku zvýšit na 333 mg denně (2 tobolky denně). Po nejméně 1 dalším týdnu léčby lze podle klinické odezvy dávku dále zvýšit na 500 mg denně (3 tobolky denně). Udržovací léčba je 167 mg – 500 mg denně (1 až 3 tobolky denně), podle intenzity symptomů a klinické odezvy, užívaných pravidelně během dne.

Dávka nemá překročit 500 mg/den. Léčbu je nutno pravidelně vyhodnocovat a nepokračovat v dlouhodobé léčbě pacienta, který na léčbu nereaguje, nebo z ní nemá prospěch.

Před zahájením léčby mexiletinem musí být u všech pacientů provedeno podrobné a pečlivé vyšetření srdce (EKG, 24–48hodinové Holterovské monitorování a echokardiografie), aby bylo možné stanovit, jak bude srdce mexiletin snášet. Doporučuje se vyšetřit srdce krátce po zahájení léčby (např. během 48 hodin).

Pacienti se srdečními poruchami

Pokud dojde ke změně dávky mexiletinu nebo pokud jsou společně s mexiletinem podávány léčivé přípravky, které jsou náchylné k ovlivnění vedení vzruchu v srdci, musí se u pacientů pečlivě sledovat EKG (zejména u pacientů s anomáliemi vedení) (viz bod 4.3 a 4.4).

Starší pacienti

Zkušenost s podáváním mexiletinu pacientům s myotonickými poruchami ve věku > 65 let je omezená. Na základě farmakokinetických vlastností mexiletinu se nevyžaduje úprava dávkování u pacientů ve věku 65 let a starších.

Porucha funkce jater

Mexiletin se musí používat s opatrností u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater. U těchto pacientů se doporučuje zvýšit dávku až po nejméně 2 týdnech léčby.

Mexiletin se nemá používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin se nepokládá za nezbytnou žádná úprava dávkování. Zkušenosti s mexiletinem u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Proto se použití mexiletinu u této populace pacientů nedoporučuje (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost mexiletinu u dětí a dospívajících ve věku od 0 do 18 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Špatní a extenzivní metabolizátoři prostřednictvím cytochromu CYP2D6

Pacienti, kteří jsou špatnými metabolizátory v metabolismu zprostředkovaném CYP2D6, mohou mít vyšší hladiny mexiletinu v krvi (viz bod 5.2). Je třeba dodržet období nejméně 7 dní před zvýšením dávky, aby se zajistilo, že bude dosaženo ustálených hladin léku, bez ohledu na stav polymorfismu CYP450 u daného pacienta.

Způsob podání

Perorální podání.

Tobolky se mají zapíjet vodou. Nemá se podávat v poloze vleže na zádech. V případě netolerance kvůli trávicím potížím se mají tobolky užívat během jídla.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersenzitivita na jakékoli lokální anestetikum
- Komorová tachyarytmie
- Kompletní srdeční blokáda (tj. atrioventrikulární blokáda třetího stupně) nebo jakákoli srdeční blokáda náchylná ke vzniku kompletní srdeční blokády (atrioventrikulární blokáda prvního stupně s výrazně prodlouženým intervalem PR (≥ 240 ms) a/nebo širokým komplexem QRS (≥ 120 ms), atrioventrikulární blokáda druhého stupně, blokáda Tawarova raménka, bifascikulární a trifascikulární blokáda)
- Infarkt myokardu (akutní nebo v minulosti) nebo abnormální Q-vlny
- Symptomatická ischemická choroba srdeční
- Srdeční selhání středního stupně (40–49 %) a snížená ejekční frakce (< 40 %)
- Síňová tachyarytmie, fibrilace nebo flutter
- Dysfunkce sinusového uzlu (včetně sinové frekvence < 50 tepů/min)
- Současné podávání s léčivými přípravky spojovanými s vyvoláním torsades de pointes (viz bod 4.5).
- Současné podávání s léčivými přípravky s úzkým terapeutickým indexem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Arytmogenní účinky na srdce

Mexiletin může vyvolat arytmiu nebo zvýraznit stávající arytmiu, ať již diagnostikovanou, nebo nediodagnostikovanou. Viz také body 4.3 a 4.5, kde jsou uvedeny informace o současném podávání jiných přípravků s arytmogenními účinky.

Před zahájením léčby mexiletinem musí být u všech pacientů provedeno podrobné a pečlivé vyšetření srdce (EKG, 24–48hodinové Holterovské monitorování a echokardiografie), aby bylo možné stanovit, jak bude srdce mexiletin snášet. Doporučuje se vyšetřit srdce krátce po zahájení léčby (např. během 48 hodin).

Po celou dobu léčby mexiletinem a v souvislosti se změnami dávek se doporučuje přizpůsobit sledování srdečních funkcí pacientů stavu pacientova srdce:

- U pacientů bez srdečních abnormalit se doporučuje pravidelně sledovat EKG (každé 2 roky nebo častěji, pokud je to považováno za nutné).
- U pacientů se srdečními abnormalitami a pacientů náchylných k těmto abnormalitám se musí před jakýmkoli zvýšením dávky a po zvýšení provést podrobné vyšetření srdce včetně EKG. Během udržovací léčby se doporučuje nejméně jednou ročně nebo častěji, pokud to bude pokládáno za nezbytné, provést podrobné vyšetření srdce, zahrnující jako běžné součásti EKG, 24–48hodinové Holterovské monitorování a echokardiografii.

Pacienti mají být informováni o příznacích, kterými se projevují arytmie (omdlévání, palpitace, bolesti na hrudi, dušnost, závratě, slabost a synkopa) a mělo by jim být doporučeno, aby při přítomnosti jakýchkoli příznaků arytmií ihned kontaktovali lékařskou pohotovost.

Při srdečních poruchách, které nejsou uvedeny v části 4.3, je nutno vyvážit přínos antimyotonických účinků mexiletinu oproti riziku srdečních komplikací s přihlédnutím k okolnostem jednotlivých případů.

Podávání mexiletinu je nutno ihned ukončit, jestliže jsou zjištěny jakékoli abnormality srdečního vedení nebo kterákoli z kontraindikací uvedených v bodu 4.3.

Nerovnováha elektrolytů, jako je například hypokalémie, hyperkalémie nebo hypomagnezémie, může proarytmický účinek mexiletinu zvýšit. Proto je potřeba u každého pacienta před zahájením léčby mexiletinem vyšetřit elektrolyty. Nerovnováhu elektrolytů je nutno korigovat před podáním mexiletinu a sledovat během léčby (s intervaly přizpůsobenými podmínkám u jednotlivých pacientů).

Polékové reakce s eozinofilí a systémovými příznaky (DRESS)

DRESS je syndrom, který ve své kompletní formě zahrnuje závažnou kožní vyrážku, horečku, lymfadenopatii, hepatitidu, hematologické abnormality s eozinofilí a atypickými lymfocyty a může zahrnovat i postižení jiných orgánů. Příznaky se v typickém případě objevují za 1 až 8 týdnů po expozici léčivému přípravku. Závažné systémové projevy jsou zodpovědné za 10% míru mortality. Uvádí se, že incidence DRESS je 1:100 až 1:10 000 léčených pacientů.

Jako možná příčina bylo identifikováno několik léčivých přípravků zahrnujících antikonvulziva, antibiotika a také mexiletin. Pacienti se známou hypersenzitivitou na mexiletin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku nebo na jakékoli lokální anestetikum jsou vysoce ohroženi rozvojem DRESS a neměli by mexiletin dostávat.

Porucha funkce jater

Zkušenosti s mexiletinem u pacientů s těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Proto se mexiletin u této skupiny pacientů nemá používat (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Zkušenosti s mexiletinem u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Proto se použití mexiletinu u této populace pacientů nedoporučuje (viz bod 4.2).

Epilepsie

Pacienti s epilepsií je třeba sledovat, protože mexiletin může zvyšovat četnost epizod záchvatů.

Polymorfismus CYP2D6

Polymorfismus CYP2D6 může ovlivňovat farmakokinetiku mexiletinu (viz bod 5.2). Vyšší systémová expozice se očekává u pacientů, kteří jsou špatnými metabolizátory v metabolismu zprostředkovaném CYP2D6, nebo pacienti užívající léčivé přípravky způsobující inhibici CYP2D6 (viz bod 4.5). Je třeba dodržet období nejméně 7 dní před zvýšením dávky, aby se zajistilo, že bude dosaženo ustálených

hladin léku, a že mexiletin bude dobře snášen všemi pacienty, bez ohledu na stav polymorfismu CYP450.

Kouření

Kouření ovlivňuje farmakokinetiku mexiletinu (viz bod 4.5). Pokud pacient začne kouřit, může být nutné zvýšit dávku mexiletinu, pokud kouřit přestane, dávku mexiletinu může být nutné snížit.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Antiarytmika vyvolávající torsades de pointes (antiarytmika třídy Ia, Ic, III):

Současné podávání mexiletinu a antiarytmik vyvolávajících arytmií torsades de pointes (*antiarytmika třídy Ia*: chinidin, prokainamid, disopyramid, ajmalin; *třídy Ic*: enkainid, flekainid, propafenon, moricizin; *třídy III*: amiodaron, sotalol, ibutilid, dofetilid, dronedaron, vernakalant) zvyšuje riziko potenciálně smrtelné arytmiie torsades de pointes. Současné podávání mexiletinu a antiarytmik vyvolávajících torsades de pointes je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Jiná antiarytmika (antiarytmika třídy Ib, II, IV):

Současné podávání mexiletinu a antiarytmik jiné třídy (*třída Ib*: lidokain, fenytoin, tokainid; *třída II*: propranolol, esmolol, timolol, metoprolol, atenolol, karvedilol, bisoprolol, nebivolol; *třída IV*: verapamil, diltiazem) se nedoporučuje, kromě výjimečných případů, vzhledem ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků na srdce (viz bod 4.4).

Farmakokinetické interakce

Účinky ostatních léčivých přípravků na mexiletin

Mexiletin je substrátem metabolických drah zahrnujících jaterní enzymy; předpokládá se, že inhibice nebo indukce těchto enzymů vede ke změnám koncentrací mexiletinu v plazmě.

Inhibitory CYP1A2 a CYP2D6

Současné podávání mexiletinu spolu s inhibitory jaterních enzymů (inhibitory CYP1A2 jsou ciprofloxacin, fluvoxamin, propafenon; inhibitory CYP2D6 jsou propafenon, chinidin) významně zvyšuje expozici mexiletinu a tím i související riziko nežádoucích účinků mexiletinu.

Ve studii interakcí po podání jedné dávky se po současném podání fluvoxaminu, což je inhibitor enzymu CYP1A2, clearance mexiletinu snížila o 38 %.

Proto během léčby a po léčbě inhibitory CYP1A2 nebo CYP2D6 může být indikováno klinické sledování a monitorování EKG spolu s úpravou dávkování mexiletinu.

Induktory CYP1A2 a CYP2D6

Současné podávání mexiletinu spolu s induktorem jaterních enzymů (induktorem CYP1A2 je omeprazol; induktory CYP2D6 jsou fenytoin, rifampicin) může zvyšovat clearance a rychlost eliminace mexiletinu z důvodu zvýšeného jaterního metabolismu, což vede ke snížení plazmatických koncentrací a poločasu mexiletinu.

V klinické studii současné podávání mexiletinu spolu s fenytoinem vedlo k významnému snížení expozice mexiletinu ($p < 0,003$) vzhledem ke zvýšené clearance, což se odrazilo ve významně sníženém eliminačním poločase (17,2 až 8,4 hodiny, $p < 0,02$).

Proto je třeba během léčby induktorem enzymů a po této léčbě dávkování mexiletinu upravit na základě klinické odezvy.

Po perorálním podání jedné (167 mg) a několika (83 mg dvakrát denně během 8 dní) dávek mexiletinu byla celková clearance mexiletinu u kuřáků významně zvýšená (1,3 až 1,7násobně) vzhledem k indukci CYP1A2, což vedlo k odpovídajícímu snížení eliminačního poločasu a lékové expozice. Pokud pacient začne kouřit během léčby mexiletinem, může být potřeba zvýšit dávku mexiletinu, pokud kouřit přestane, dávku mexiletinu může být potřeba snížit.

Účinky mexiletinu na ostatní léčivé přípravky

Není známo, zda mexiletin způsobuje lékové interakce. Pokud jsou pacienti současně léčeni jinými léčivými přípravky, zejména léčivými přípravky s úzkým terapeutickým rozmezím, musí být pečlivě sledováni.

Substráty CYP1A2

Mexiletin je silným inhibitorem CYP1A2; proto může být současné podávání mexiletinu s léčivými přípravky metabolizovanými CYP1A2 (jako je theofylin, kofein, lidokain nebo tizanidin) spojeno se zvýšenými koncentracemi současně podávaného léku v plazmě, což by mohlo vést ke zvýšení nebo prodloužení terapeutické účinnosti a/nebo nežádoucích účinků, zejména pokud je mexiletin podáván současně se substráty CYP1A2 s úzkým terapeutickým rozmezím, jako je theofylin a tizanidin. Musí se monitorovat hladiny substrátu CYP1A2 v krvi, zejména pokud se změní dávka mexiletinu. Je třeba zvážit vhodnou úpravu dávky substrátu CYP1A2.

Kofein

V klinické studii 12 jedinců (5 zdravých jedinců a 7 pacientů se srdečními arytmiemi) se clearance kofeinu po podání mexiletinu snížila o 50 %. Zvýšené koncentrace kofeinu vyskytující se po současném podání s mexiletinem mohou budít obavy u pacientů se srdeční arytmií. Během léčby mexiletinem se proto doporučuje snížit příjem kofeinu.

Substráty OCT2

Transportér organických kationtů 2 (OCT2) vytváří významnou cestu vychytávání kationtových sloučenin v ledvinách. Mexiletin může vykazovat interakce s léky, které jsou transportovány prostřednictvím OCT2 (jako je metformin a dofetilid).

Pokud se mají současně používat mexiletin a jiné substráty OCT2, musí se monitorovat hladiny substrátu OCT2 v krvi, zejména pokud se změní dávka mexiletinu. Je třeba zvážit vhodnou úpravu dávky substrátu OCT2.

Substráty jiných enzymů a transportérů

Potenciální interakce mezi mexiletinem a substráty jiných běžných enzymů a transportérů dosud nebyly vyhodnoceny; v současnosti je kontraindikováno použití mexiletinu s jakýmkoli substrátem s úzkým terapeutickým rozmezím, jako je digoxin, lithium, fenytoin, theofylin nebo warfarin (viz bod 4.3).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání mexiletinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Omezené klinické údaje o použití mexiletinu u těhotných žen prokázaly, že mexiletin prochází placentou a přechází do těla plodu. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání mexiletinu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Mexiletin se vylučuje do lidského mateřského mléka. Informace o účincích mexiletinu na novorozence/kojence jsou nedostatečné. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání mexiletinu.

Fertilita

Účinky mexiletinu na fertilitu u člověka nebyly studovány. Studie s mexiletinem na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Mexiletin má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Po podání mexiletinu se mohou vyskytnout únava, zmatenost a rozmazané vidění (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů léčených mexiletinem jsou bolest břicha (12 %), závrať (8 %) a nespavost (12 %).

Nejzávažnějšími hlášenými nežádoucími účinky u pacientů léčených mexiletinem jsou polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky a arytmie (atrioventrikulární blokáda, arytmie, fibrilace komor).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Kategorie četnosti jsou odvozeny podle následujících konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). Velmi časté a časté nežádoucí účinky jsou odvozeny z údajů získaných ve studii MYOMEX; méně časté nežádoucí účinky jsou odvozeny z údajů získaných po uvedení na trh.

<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i> Není známo: leukopenie, trombocytopenie
<i>Poruchy imunitního systému</i> Velmi vzácné: polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky Není známo: lupus-like syndrom, exfoliativní dermatitida, Stevens-Johnsonův syndrom
<i>Psychiatrické poruchy</i> Velmi časté: insomnie Časté: somnolence Není známo: halucinace, stav zmatenosti
<i>Poruchy nervového systému</i> Časté: bolest hlavy, parestézie, rozmazané vidění Méně časté: záchvaty, poruchy řeči Není známo: diplopie, dysgeusie
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i> Časté: závrať
<i>Srdeční poruchy</i> Časté: tachykardie Méně časté: bradykardie Není známo: atrioventrikulární blokáda
<i>Cévní poruchy</i> Časté: Zrudnutí, hypotenze Není známo: oběhový kolaps, návaly horka
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i> Není známo: plicní fibróza
<i>Gastrointestinální poruchy</i> Velmi časté: bolest břicha Časté: nauzea Není známo: průjem, zvracení, vředy a perforace jícnu
<i>Poruchy jater a žlučových cest</i> Vzácné: abnormální funkce jater Velmi vzácné: polékové poškození jater, porucha funkce jater, hepatitida
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i> Časté: akné

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: bolesti v končetinách

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: únava, astenie, nepříjemné pocity na hrudi, malátnost

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Příznaky

Byly hlášeny případy smrtelného akutního předávkování po požití dávky 4,4 g mexiletin-hydrochloridu, ale bylo také hlášeno přežití akutního předávkování po požití perorální dávky přibližně 4 g mexiletin-hydrochloridu.

Příznaky předávkování mexiletinem zahrnují neurologické poruchy (parestezie, zmatenost, halucinace, záchvaty) a srdeční poruchy (sinusovou bradykardií, hypotenzi, kolaps a v extrémních případech srdeční zástavu).

Léčba předávkování

Léčba je převážně symptomatická. Závažnost příznaků může vyžadovat lékařský dohled za hospitalizace. V případě bradykardie s hypotenzí se má použít intravenózně podávaný atropin. V případě záchvatů je vhodné použít benzodiazepiny.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léky na onemocnění srdce, antiarytmika, třída Ib, ATC kód: C01BB02.

Mechanismus účinku

Mexiletin blokuje sodíkové kanály, přičemž silnější účinnost vykazuje v situacích s nadměrnými bursty akčních potenciálů (blokáda závislá na použití) a/nebo s prodlouženou depolarizací (blokáda závislá na napětí), k nimž dochází v poškozených tkáních, nikoli při fyziologické dráždivosti (klidová nebo tonická blokáda). Mexiletin proto nejvíce působí na svalová vlákna, v nichž dochází opakovaným výbojům (jako jsou například vlákna kosterních svalů). Zlepšuje myotonické příznaky, neboť snižuje ztuhlost svalů zkrácením nástupu svalové relaxace.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost mexiletinu u nedystrofické myotonie byly vyhodnoceny v multicentrické, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii se zkříženým designem nazvané MYOMEX (2 léčebná období v délce 18 dní) se 4denním vymývacím obdobím u 13 pacientů s vrozenou myotonií (myotonia congenita, MC) a 12 pacientů s vrozenou paramyotonií (paramyotonia congenita, PC) Věk celé studijní populace byl v rozmezí 20 až 66 let a přibližně 2/3 pacientů byli muži.

Do této studie byli zařazeni pacienti se symptomy myotonie, které postihovaly nejméně 2 segmenty a ovlivňovaly nejméně 3 denní aktivity. Pacienti byli v rámci zkříženého designu randomizováni pro

sekvenci zahrnující následující 2 léčby: a) mexiletin, zahajovací dávka 167 mg/den, titrace v krocích po 167 mg každé 3 dny až do dosažení maximální dávky 500 mg/den za 1 týden, nebo b) placebo.¹ Primárním měřítkem účinnosti u MC a PC bylo skóre závažnosti ztuhlosti podle údajů uváděných samotnými pacienty na vizuální analogové škále (VAS). VAS je vytvořena jako absolutní měřítko, s horizontální rovnou osou o délce 100 mm s cílovými parametry „vůbec žádná ztuhlost“ (0) a „nejhorší možná ztuhlost“ (100). Hlavními sekundárními cílovými parametry byly změny v kvalitě života související se zdravotním stavem, která byla měřena na škále individualizované kvality života s ohledem na neuromuskulární postižení (INQoL), a čas potřebný k postavení se ze sedu na židli, obejití židle dokola a opětovnému posazení (test s židli).

Výsledky pro primární a klíčové sekundární cílové parametry jsou shrnuty v tabulce níže.

	Mexiletin	Placebo
Primární analýza		
Skóre ztuhlosti (VAS) (mm)		
Počet osob	25	25
Medián hodnoty na VAS ve výchozím stavu	71,0	81,0
Medián hodnoty na VAS 18. den	16,0	78,0
Medián absolutní změny na VAS oproti výchozímu stavu	-42,0	2,0
Procento pacientů s absolutní změnou na VAS oproti výchozímu stavu ≥ 50 mm 18. den	12/21 (57,1 %)	3/22 (13,6 %)
Vliv léčby (lineární model smíšených účinků)	p<0,001	
Sekundární analýza		
Test s židli (s)		
Počet osob	25	25
Střední hodnota (SD) ve výchozím stavu	7,3 (3,5)	
Střední hodnota (SD) 18. den	5,2 (1,6)	7,5 (4,1)
Absolutní změna střední hodnoty (SD) oproti výchozímu stavu	-2,1 (2,9)	0,2 (1,6)
Vliv léčby (Wilcoxonův párový („signed-rank“ test))	p=0,0007	
Sekundární analýza		
Individualizovaná kvalita života s ohledem na neuromuskulární postižení – Celková kvalita života		
Počet osob	25	25
Medián hodnoty ve výchozím stavu	51,1	
Medián hodnoty 18. den	23,3	48,3
Medián absolutní změny oproti výchozímu stavu	-25,0	1,1
Vliv léčby (lineární smíšený model)	p<0,001	
Sekundární analýza		
Index účinnosti podle globálního klinického dojmu (CGI)		
Počet osob	25	25
CGI podle názoru zkoušejících na účinnost	22 (91,7 %)	5 (20,0 %)
CGI podle názoru pacientů na účinnost	23 (92,0 %)	6 (24,0 %)
Vliv léčby (Mc Nemarův test)	p<0,001	
Sekundární analýza		
Preference mezi 2 léčebnými obdobími		
Počet osob	25	25
Preferované období	20 (80,0 %)	5 (20,0 %)
Vliv léčby (binomiální test)	p=0,0041	
Sekundární analýza		
Stupnice pro klinické hodnocení myotonie – skóre celkové závažnosti		

¹ Zpráva o klinické studii uvádí dávku 200 mg, což je množství mexiletin-hydrochloridu (které odpovídá 166,62 mg báze mexiletinu)

Počet osob	25	25
Střední hodnota (SD) ve výchozím stavu	53,8 (10,0)	
Střední hodnota (SD) 18. den	24,0 (17,1)	47,6 (23,3)
Absolutní změna střední hodnoty (SD) oproti výchozímu stavu	-29,8 (16,0)	-6,2 (19,0)
Vliv léčby (lineární smíšený model)	p<0,001	
Sekundární analýza		
Stupnice pro klinické hodnocení myotonie – skóre celkové invalidity		
Počet osob	25	25
Střední hodnota (SD) ve výchozím stavu	7,8 (2,8)	
Střední hodnota (SD) 18. den	2,7 (2,6)	7,0 (3,8)
Absolutní změna střední hodnoty (SD) oproti výchozímu stavu	-5,1 (3,1)	-0,8 (3,4)
Vliv léčby (lineární smíšený model)	p<0,001	

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Namuscla u všech podskupin pediatrické populace v symptomatické léčbě myotonických poruch (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Mexiletin je po perorálním podání rychle a téměř úplně absorbován. Biologická dostupnost u zdravých osob je přibližně 90 %. Maximální koncentrace v plazmě po perorálním podání nastávají během 2 až 3 hodin. Po opakovaném podání nebyla pozorována významná akumulace mexiletinu.

Jídlo nemá na rychlost ani míru absorpce mexiletinu vliv. Mexiletin lze proto užívat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Mexiletin se v těle rychle distribuuje; distribuční objem je velký, u zdravých osob činí rozsah 5 až 9 l/kg.

Mexiletin je slabě vázán na proteiny krevní plazmy (55 %).

Mexiletin prochází placentární bariérou a difuzí přechází do mateřského mléka.

Biotransformace

Mexiletin je převážně (z 90 %) metabolizován v játrech, přičemž primární cestou je metabolismus zprostředkovaný CYP2D6, současně však je substrátem pro CYP1A2. Metabolické odbourávání pokračuje různými cestami, včetně aromatické a alifatické hydroxylace, dealkylace, deaminace a N-oxidace. Několik výsledných metabolitů je poté dále konjugováno s kyselinou glukuronovou (metabolismus fáze II); hlavními metabolity zde jsou p-hydroxymexiletin, hydroxymethylmexiletin a N-hydroxymexiletin.

Vliv fenotypu CYP2D6 na metabolismus mexiletinu byl rozsáhle studován. Farmakokinetika mexiletinu je charakterizována významně sníženou celkovou a renální clearance, vedoucí k prodlouženému poločasů eliminace, vyšší expozici a nižšímu distribučnímu objemu u špatných metabolizátorů ve srovnání s extenzivními metabolizátory.

Přibližně 10 % nezměněné látky se vyloučí ledvinami.

Eliminace

Mexiletin je u člověka eliminován pomalu (střední eliminační poločas činí 10 hodin, při rozmezí 5 až 15 hodin).

Exkrece mexiletinu se v podstatné míře uskutečňuje prostřednictvím ledvin (90 % dávky, přičemž 10 % je vyloučeno jako nezměněný mexiletin).

Při kyselém pH moči se může exkrece mexiletinu oproti normálnímu nebo alkalickému pH zvýšit. V klinické studii se 51 % dávky mexiletinu vyloučilo ledvinami při pH moči 5 oproti 10 % při normálním pH. Nepředpokládá se, že by změny pH měly vliv na účinnost nebo bezpečnost.

Linearita/nelinearita

V rozmezí dávek od 83 do 500 mg byl zjištěn lineární vztah mezi dávkou mexiletinu a koncentrací v plazmě.

Zvláštní populace

Polymorfismus CYP2D6

Polymorfismus CYP2D6 ovlivňuje farmakokinetiku mexiletinu. U jedinců, kteří jsou špatnými metabolizátory v metabolismu zprostředkovaném CYP2D6 (poor metabolisers, PM), jsou koncentrace mexiletinu vyšší, než u CYP2D6 intermediárních (IM), extenzivních (tj. normálních) nebo ultra-rychlých (UM) metabolizátorů. Míra výskytu různých tříd v různých etnických populacích je uvedena v tabulce níže.

Etnicita	Špatní metabolizátoři (PM)	Intermediární metabolizátoři (IM)	Ultra-rychlí metabolizátoři (UM)
Kavkazská populace	Až 10%	1–2 %	Až 10%
Africká populace	Až 10%	–	Až 5%
Asijská populace	Až 5%	Více než 50%	Až 2%

Hmotnost

Při farmakokinetických populačních analýzách bylo zjištěno, že farmakokinetiku mexiletinu ovlivňuje tělesná hmotnost.

Věk

Věk nemá na expozici mexiletinu u dospělých žádný klinicky významný vliv.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Hlavními pozorovanými účinky u potkanů a/nebo psů byly zvracení, průjem, třes, ataxie, křeče a tachykardie. Tyto studie však nebyly provedeny v souladu se současnými normami a proto je jejich klinický význam nejasný. Studie kancerogenního potenciálu u potkanů byly negativní, nebyly však provedeny v souladu se současnými normami a proto je jejich klinický význam nejasný. Negativní potenciál pro genotoxicitu nenaznačuje zvýšené kancerogenní riziko při léčbě mexiletinem.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Kukuřičný škrob

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Pouzdro tobolky

Oxid železitý (III) (E 172)

Oxid titaničitý (E 171)

Želatina

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tobolky jsou baleny v blistrech z alumina/PVC/PVDC obsahujících 30, 50, 100 nebo 200 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/18/1325/001 - 004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18.12.2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

Hormosan Pharma GmbH
Hanauer Landstraße 139-143,
60314 Frankfurt am Main
Německo

Lupin Healthcare (UK) Ltd
The Urban Building, second floor, 3-9 Albert Street
SL1 2BE Slough, Berkshire,
Velká Británie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku Namuscla na trh v každém členském státě (MS) se musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) dohodnout s národní kompetentní autoritou (NCA) na obsahu a formátu vzdělávacího programu, včetně prostředků komunikace, způsobů distribuce a veškerých dalších aspektů programu.

Aby se předešlo významným identifikovaným rizikům, tj. riziku srdečních arytmií u pacientů s dystrofickou myotonií (off-label použití) a snížené clearance přípravku Namuscla s následným rizikem nežádoucích účinků u pacientů s poruchou funkce jater, a/nebo aby se tato rizika omezila na minimální míru, držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde byl přípravek Namuscla uveden na trh, byly všem zdravotníkům (HCP), resp. pacientům vydány tyto materiály:

- Informace pro zdravotníky;
- Pohotovostní karta pro pacienta.

Informace pro zdravotníky, které si předepisující lékař musí přečíst spolu se Souhrnem údajů o přípravku (SmPC) dříve, než předepíše přípravek Namuscla, musí zejména obsahovat následující údaje:

- Informace o riziku srdečních arytmií u pacientů užívajících přípravek Namuscla;
- Pokyny k identifikaci (a vyloučení z preskripce) pacientů s vyšším rizikem rozvoje arytmií v důsledku léčby přípravkem Namuscla;
- Kontraindikace léčby přípravkem Namuscla, které mohou zvyšovat náchylnost k arytmiím;
- Před zahájením léčby musí lékař u všech pacientů provést podrobné a pečlivé vyšetření srdce, aby bylo možné stanovit, jak bude srdce přípravek Namuscla snášet. Doporučuje se vyšetřit srdce také krátce po zahájení podávání přípravku Namuscla (např. během 48 hodin).
- Během léčby přípravkem Namuscla:
 - U pacientů bez srdečních abnormalit se doporučuje pravidelně sledovat EKG (každé 2 roky nebo častěji, pokud je to považováno za nutné);
 - U pacientů se srdečními abnormalitami a pacientů náchylných k těmto abnormalitám se musí před jakýmkoli zvýšením dávky a po zvýšení provést podrobné vyšetření srdce (včetně EKG). Během udržovací léčby se doporučuje provést podrobné kardiologické vyšetření (včetně EKG, 24-48hodinového Holterovského monitoringu a echokardiografie) nejméně jednou ročně nebo častěji, pokud je to považováno za nezbytné .
 - Podávání přípravku Namuscla je nutno ihned ukončit, jestliže u pacienta vzniknou srdeční abnormality, jestliže pacient na léčbu přípravkem Namuscla nereaguje, nebo jestliže nemá prospěch z dlouhodobé léčby;
- Zdůraznit riziko snížené clearance přípravku Namuscla u pacientů s poruchou funkce jater a uvést pokyny, jak mají být tyto pacienti léčeni, aby se tomuto riziku zabránilo, tj. zajištění opatrné titrace přípravku Namuscla u pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater (se zvýšením dávky až po nejméně 2 týdnech léčby). Přípravek Namuscla se nemá používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater;
- Zdravotníci musí pacientům poskytnout informace o následujících tématech:

- Riziko srdečních arytmí (informace o příznacích arytmí, doporučení, aby pacienti ihned kontaktovali lékaře nebo lékařskou pohotovost, pokud tyto příznaky budou mít);
- Riziko snížené clearance přípravku Namuscla u pacientů s poruchou funkce jater (s doporučením, aby pacienti informovali příslušného zdravotníka, jestliže mají jakoukoli poruchu funkce jater);
- Hlášení nežádoucích účinků u pacientů užívajících přípravek Namuscla.

Pohotovostní kartu pro pacienta (o velikosti karty do peněženky) předá pacientovi předepisující odborník; pacient by si ji měl přečíst společně s příbalovou informací. Musí zejména obsahovat následující údaje:

- Pacienti mají mít tuto kartu neustále u sebe a ukazovat ji při všech návštěvách jiných zdravotníků, než je předepisující lékař (např. při návštěvě pohotovosti);
- Pokyn k uvedení kontaktních údajů pacienta, ošetřujícího lékaře a data zahájení léčby přípravkem Namuscla;
- Informace pro pacienty, že před zahájením a během léčby přípravkem Namuscla má lékař provádět podrobná a pečlivá vyšetření srdce;
- Pacienti mají během léčby přípravkem Namuscla informovat zdravotníky o všech lécích, které užívají, nebo o všech lécích, které se chystají užívat;
- Informace o příznacích srdečních arytmí, které mohou ohrozit život, a kdy mají pacienti vyhledat lékařskou pomoc;
- Pacienti nesmí užít více než 3 tobolky přípravku Namuscla denně, ani zdvojnásobovat dávky, aby nahradili zapomenutou dávku.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Namuscla 167 mg tvrdé tobolky
mexiletinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tvrdá tobolka obsahuje mexiletinum 166,62 mg odpovídající mexiletini hydrochloridum

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 tvrdých tobolek
50 tvrdých tobolek
100 tvrdých tobolek
200 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1325/001
EU/1/18/1325/002
EU/1/18/1325/003
EU/1/18/1325/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Namuscla 167

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Namuscla 167 mg tobolky
mexiletinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lupin Europe GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Namuscla 167 mg tvrdé tobolky mexiletinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Spolu s přípravkem Namuscla se vydává **Pohotovostní karta**, která Vás i zdravotnické pracovníky upozorňuje na riziko srdečních arytmií (poruch srdečního rytmu). **Přečtěte si Pohotovostní kartu spolu s touto příbalovou informací a mějte ji neustále u sebe.**

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Namuscla a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Namuscla užívat
3. Jak se přípravek Namuscla užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Namuscla uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Namuscla a k čemu se používá

Přípravek Namuscla je lék, který obsahuje léčivou látku mexiletin.

Přípravek Namuscla se používá k léčbě příznaků non-dystrofické myotonie (poruchy, při které po použití svalu nastává pouze pomalé a obtížné uvolnění svalu) u dospělých s myotonickými poruchami, které jsou způsobeny genetickými vadami ovlivňujícími funkci svalů.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Namuscla užívat

Neužívejte přípravek Namuscla

- jestliže jste alergický(á) na mexiletin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže jste alergický(á) na jakékoli lokální anestetikum
- jestliže jste měl(a) srdeční infarkt
- jestliže Vaše srdce nefunguje dost dobře
- jestliže máte určité poruchy srdečního rytmu
- jestliže Vaše srdce pracuje příliš rychle
- jestliže jsou cévy ve Vašem srdci poškozeny
- jestliže užíváte také určité léky k léčbě poruch srdečního rytmu (viz bod Další léčivé přípravky a přípravek Namuscla)
- jestliže užíváte také určité léky, které mají úzké terapeutické rozmezí (viz bod Další léčivé přípravky a přípravek Namuscla).

Budete-li mít jakékoli pochybnosti, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Namuscla se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou, jestliže máte:

- problémy se srdcem
- problémy s játry
- problémy s ledvinami
- nízké nebo vysoké hladiny draslíku v krvi
- nízké hladiny hořčíku v krvi
- epilepsii

Srdeční funkce

Před zahájením léčby přípravkem Namuscla musí být vyšetřena funkce Vašeho srdce včetně EKG (elektrokardiogramu). Vyšetření funkce Vašeho srdce budou také pravidelně prováděna během léčby přípravkem Namuscla a před a po změně dávky přípravku Namuscla. Jak často bude nutné provádět tato vyšetření závisí na tom, jak dobře Vaše srdce funguje.

Jestliže Vy nebo Váš lékař zjistíte jakékoli poruchy srdečního rytmu nebo kteroukoli ze situací, které jsou popsány v bodě „Neužívejte přípravek Namuscla“, Váš lékař Vaši léčbu přípravkem Namuscla ukončí.

Jestliže si všimnete, že se změnil Váš srdeční rytmus (srdce bude pracovat rychleji nebo pomaleji), jestliže budete mít pocit kmitání nebo bolesti na hrudi, potíže s dýcháním, závratě, budete se potit nebo omdlévat, musíte **ihned kontaktovat lékařskou pohotovost**.

Někteří pacienti mohou mít vyšší hladiny přípravku Namuscla v krvi, protože tento přípravek pomaleji rozkládají v játrech, a mohou potřebovat odpovídající úpravu dávky.

Děti a dospívající

Přípravek Namuscla nesmí být podáván děti a dospívajícím ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Namuscla

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Neužívejte přípravek Namuscla s určitými léky pro léčbu srdečního rytmu (chinidin, prokainamid, disopyramid, ajmalin, enkainid, flekainid, propafenon, moricizin, amiodaron, sotalol, ibutilid, dofetilid, dronedaron, vernakalant). Viz bod „Neužívejte přípravek Namuscla“. Užívání přípravku Namuscla společně s kterýmkoli z těchto léků zvyšuje riziko výskytu závažné poruchy srdečního rytmu, která se nazývá torsades de pointes.

Neužívejte přípravek Namuscla s určitými léky, které mají takzvané úzké terapeutické rozmezí (u těchto léků i malé rozdíly v dávce nebo koncentraci v krvi mohou ovlivnit účinek léku nebo vedlejší účinky). Příklady těchto léků zahrnují digoxin (lék na problémy se srdcem), lithium (stabilizátor nálady), fenytoin (lék k léčbě epilepsie), theofylin (lék k léčbě astmatu) a warfarin (lék proti krevním sraženinám).

Informujte svého lékaře nebo lékárníka, jestliže užíváte kterýkoli z následujících léků, protože tyto léky se mohou s přípravkem Namuscla vzájemně ovlivňovat:

- léky na problémy se srdcem (lidokain, tokainid, propranolol, esmolol, metoprolol, atenolol, karvedilol, bisoprolol, nebivolol, verapamil, diltiazem),
- určité další léky:
 - timolol k léčbě vysokého nitroočního tlaku (glaukomu),
 - určitá antibiotika (ciprofloxacin, rifampicin),
 - určitá antidepresiva (fluvoxamin),
 - tizanidin (používá se k uvolnění svalů),
 - metformin (používá se k léčbě diabetu),
 - omeprazol (používá se k léčbě žaludečních vředů a refluxu žaludeční kyseliny).

Kouření a přípravek Namuscla

Sdělte svému lékaři nebo lékárníkovi, jestliže během užívání přípravku Namuscla začnete nebo přestanete kouřit, protože kouření ovlivňuje hladinu přípravku Namuscla v krvi a možná bude potřeba upravit dávku přípravku.

Přípravek Namuscla s pitím

Během léčby mexiletinem se doporučuje o polovinu snížit příjem kofeinu, protože mexiletin může zvýšit hladiny kofeinu ve Vaší krvi.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Jestliže během užívání přípravku Namuscla otěhotníte, ihned navštivte svého lékaře, protože je vhodnější neužívat přípravek Namuscla během těhotenství. Jestliže během užívání přípravku Namuscla otěhotníte, ihned navštivte svého lékaře.

Mexiletin se vylučuje do lidského mateřského mléka. Poradte se se svým lékařem a společně s ním se rozhodnete, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit léčbu mexiletinem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Namuscla může vzácně způsobovat únavu, zmatenost a rozmazané vidění: jestliže se u Vás vyskytnou tyto účinky, neřídte, nejezděte na kole a nepoužívejte stroje.

3. Jak se přípravek Namuscla užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená počáteční dávka je 1 tobolka denně. Lékař bude dávku postupně zvyšovat v závislosti na tom, jak dobře lék účinkuje. Udržovací dávka je 1 až 3 tobolky denně užívané v pravidelných intervalech přes den.

Neužívejte více než 3 tobolky denně.

Kontrola srdeční funkce

Před zahájením léčby přípravkem Namuscla a pravidelně během léčby musí být vyšetřena funkce Vašeho srdce. V závislosti na funkci Vašeho srdce může být potřeba provést vyšetření také před a po změně dávky. Viz bod „Upozornění a opatření“. Váš lékař bude také pravidelně vyhodnocovat Vaši léčbu, aby se ujistil, že přípravek Namuscla je pro Vás stále nejvhodnějším lékem.

Způsob podání

Přípravek Namuscla je určen k perorálnímu podání (podání ústy).

Zapijte tobolku sklenicí vody; při polykání stůjte nebo sedte zpříma. Přípravek Namuscla můžete užívat během jídla, abyste se vyhnuli bolestem břicha (viz bod „Možné nežádoucí účinky“).

Jestliže jste užil(a) více přípravku Namuscla, než jste měl(a)

Jestliže užijete vyšší dávku přípravku Namuscla, než je doporučeno, ihned kontaktujte svého lékaře. Mohlo by dojít k velkému poškození Vašeho zdraví. Ihned vy nebo osoba, která se o Vás stará, kontaktujte lékaře, jestliže budete pociťovat mravenčení v pažích nebo nohou, neschopnost jasně přemýšlet nebo se soustředit, jestliže budete mít halucinace nebo křeče, jestliže budete cítit, že Vám pomaleji tepe srdce, jestliže budete mít závrať nebo omdlévat, jestliže zkolabujete nebo jestliže Vám přestane bít srdce.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Namuscla

Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, nezdvojnásobujte následující dávku a užíjte následující dávku podle původního rozpisu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou:

Ihned kontaktujte svého lékaře nebo se dostavte na nejbližší lékařskou pohotovost, jestliže budete mít kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- závažná alergie na mexiletin (se symptomy jako je těžká vyrážka s horečkou); tento nežádoucí účinek se vyskytuje velmi vzácně, může postihnout až 1 z 10 000 osob.
- poruchy srdečního rytmu, symptomy a další informace viz bod „Upozornění a opatření“; tento nežádoucí účinek se vyskytuje často, může postihnout až 1 z 10 osob.

Jiné nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout:

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- bolest břicha
- nespavost (potíže se spánkem)

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- somnolence (ospalost)
- bolest hlavy
- mravenčení v pažích nebo nohou
- rozmazané vidění
- závrať (pocit porušené rovnováhy)
- rychlý srdeční tep
- návaly
- nízký krevní tlak (který může způsobit závratě a pocit na omdlení)
- nauzea (pocit na zvracení)
- akné
- bolesti paží nebo nohou
- únava
- slabost
- nepříjemné pocity na hrudi
- malátnost (pocit celkové nepohody a onemocnění)

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 osob):

- křeče (záchvaty)
- porucha řeči
- pomalý srdeční tep

Vzácné nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 1 000 osob):

- abnormální funkce jater (zjištěná po analýze krve).

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 000 osob):

- poruchy jater včetně zánětu (hepatitidy)
- závažné reakce na lék (s vyrážkou a horečkou)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit):

- snížení hladiny bílých krvinek nebo krevních destiček

- syndrom podobný onemocnění lupus erythematoses (onemocnění imunitního systému)
- zarudnutí a olupování kůže
- Stevens-Johnsonův syndrom: závažná alergická reakce s kožní vyrážkou, často ve formě puchýřů a boláků v ústech a očích a na jiných sliznicích
- puchýře na kůži, malátnost a horečka jako součást onemocnění nazývaného DRESS
- halucinace (vidění nebo slyšení věcí, které neexistují).
- přechodná zmatenost (přechodná neschopnost jasně přemýšlet nebo se soustředit)
- dvojitě vidění
- změněné vnímání chuti
- poruchy srdečního rytmu
- kolaps
- návaly horka
- plicní fibróza (onemocnění plic)
- průjem
- zvracení
- poranění jícnu

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Namuscla uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Namuscla obsahuje

Jedna tvrdá tobolka obsahuje:

- mexiletinum 166,62 mg (léčivá látka) odpovídající mexiletini hydrochloridum
- Další složky (kukuřičný škrob, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, želatina, oxid železitý [E 172], oxid titaničitý [E 171]).

Jak přípravek Namuscla vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Namuscla tvrdé tobolky jsou do červena zbarvené tvrdé želatinové tobolky naplněné bílým práškem.

Přípravek Namuscla je k dispozici v blistrových baleních obsahujících 30, 50, 100 nebo 200 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Lupin Europe GmbH

Hanauer Landstraße 139-143,
60314 Frankfurt am Main
Německo

Výrobce

Hormosan Pharma GmbH
Hanauer Landstraße 139-143,
60314 Frankfurt am Main
Německo

Lupin Healthcare (UK) Ltd
The Urban Building, second floor, 3-9 Albert Street
SL1 2BE Slough, Berkshire,
Velká Británie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**AT, BE, BG, CZ, CY, DK, EE, EL, ES, FR, DE,
FI, HR, IE, IS, IT, LV, LT, LU, HU, MT, NL,
NO, PL, PT, RO, SI, SK, SE**

Lupin Europe GmbH
Tel: +49 69 96759087
Email: customerserviceLEG@lupin.com

Lupin Europe GmbH
Tel: +49 (0) 800 182 4160
Email: customerserviceLEG@lupin.com

UK

Lupin Europe GmbH
Tel: +44 (0) 800-088-5969
Email: customerserviceLEG@lupin.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky:

<http://www.ema.europa.eu>.