

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Namuscla 167 mg kovat kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kukin kapseli sisältää meksiletiinihydrokloridia vastaten 166,62 mg meksiletiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova

Namuscla-kapselit ovat ruskeanoransseja kovapintaisia gelatiinikapseleita (20 mm), joiden sisällä on valkoista jauhetta.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Namuscla on tarkoitettu myotonian oireenmukaiseen hoitoon aikuisilla potilailla, joilla on ei-dystrofinen myotoninen häiriö.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Meksiletiinin suositeltu aloitusannos on 167 mg päivittäin (yksi kapseli päivässä). Hoidon jatkuttua vähintään yhden viikon ajan päivittäinen annos voidaan nostaa kliinisen vasteen perusteella 333 mg:aan päivittäin (kaksi kapselia päivässä). Hoidon jatkuttua vielä tästä vähintään yhden viikon ajan päivittäinen annos voidaan nostaa kliinisen vasteen perusteella edelleen 500 mg:aan päivittäin (kolme kapselia päivässä).

Ylläpitohoito on oireiden voimakkuudesta ja kliinisestä vasteesta riippuen 167–500 mg päivittäin (yhdestä kolmeen kapselia päivässä), ja hoito otetaan säännöllisesti päivän aikana.

Annos ei saa ylittää 500 mg/päivä. Lääkitys on arvioitava uudelleen säännöllisesti, jotta pitkäaikaista hoitoa ei jatketa potilaalle, joka ei saa vastetta tai joka ei hyödy hoidosta. Ennen meksiletiinihoidon aloittamista on tehtävä tarkka ja huolellinen sydämen toiminnan arviointi, ja sydämen tarkkailua on jatkettava koko meksiletiinihoidon ajan ja mukautettava potilaan sydämen tilan mukaan (ks. vasta-aiheet kohdasta 4.3 ja varoitus kohdasta 4.4).

Sydänpotilaat

Meksiletiiniannosta muutettaessa tai jos meksiletiinin kanssa annetaan samanaikaisesti lääkevalmistetta, joka on altis vaikuttamaan sydämen johtumiseen, potilaan tilaa on seurattava tarkasti EKG:n avulla (erityisesti potilaat, joilla on sydämen johtumishäiriöitä) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Iäkkäät potilaat

Meksiletiinin käytöstä vähintään 65-vuotiailla potilailla, joilla on myotoninen häiriö, on rajallisesti kokemusta. Meksiletiinin farmakokineettisten ominaisuuksien perusteella annostelua ei ole tarpeen muuttaa vähintään 65-vuotiaiden potilaiden kohdalla.

Maksan vajaatoiminta

Meksileitiinin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on lievä tai keskivaikkea maksan vajaatoiminta. Näiden potilaiden osalta on suositeltavaa nostaa annosta vasta vähintään kahden hoitoviikon jälkeen.

Meksileitiiniä ei pidä antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Annostelun muuttamista ei pidetä tarpeellisena lievää tai keskivaikkeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kohdalla. Meksileitiinin käytöstä potilailla, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö, on rajallisesti kokemusta. Sen vuoksi meksileitiiniä ei suositella annettavan tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Meksileitiinin turvallisuutta ja tehoa 0–18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Hitaat ja nopeat CYP2D6-metaboloijat

Potilailla, joilla CYP2D6-metabolia on hidasta, saattaa esiintyä suurempia veren meksileitiinipitoisuuksia (ks. kohta 5.2). Annosta ei saa CYP450-entsyymien polymorfismista riippumatta nostaa, ennen kuin on kulunut vähintään seitsemän vuorokautta sen varmistamiseksi, että pitoisuudet saavuttavat vakaan tilan.

Antotapa

Suun kautta.

Kapselit niellään veden kera muussa asennossa kuin selällään. Ruoansulatushäiriön tapauksessa kapselit on otettava aterian yhteydessä.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- yliherkkyys mille tahansa paikallispuudutteelle
- sydämen kammioperäinen tiheälyöntisyys
- täydellinen eteis-kammiokatkos (eli kolmannen asteen eteis-kammiokatkos) tai mikä tahansa eteis-kammiokatkos, joka uhkaa paheta täydelliseksi katkoksi (ensimmäisen asteen eteis-kammiokatkos, johon liittyy selkeästi pidentynyt PR-väli (≥ 240 ms) ja/tai laaja QRS-kompleksi (≥ 120 ms), toisen asteen eteis-kammiokatkos, haarakatkos, bifaskikulaari- tai trifaskikulaarikatkos)
- sydäninfarkti (akuutti tai aiempi) tai poikkeavat Q-aallot
- oirehtiva sepelvaltimotauti
- sydämen vajaatoiminta, johon liittyy lievästi heikentynyt (40–49 %) tai heikentynyt (< 40 %) ejektiofraktio
- sydämen eteisperäinen tiheälyöntisyys, eteisvärinä tai eteislepatus
- sinussolmukkeen toimintahäiriö (ml. sinusrytmi < 50 bpm)
- kääntyvien kärkien takykardiaa aiheuttavan lääkkeen samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5)
- lääkkeen, jolla on kapea terapeutinen leveys, samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sydämen rytmihäiriöitä aiheuttavat vaikutukset

Meksileitiini saattaa aiheuttaa sydämen rytmihäiriötä tai pahentaa olemassa olevaa, diagnosoitua tai diagnosoimatonta rytmihäiriötä. Katso myös kohdat 4.3 ja 4.5 koskien käyttöä sydämen rytmihäiriöitä aiheuttavien muiden lääkkeiden kanssa.

Kaikille potilaille on tehtävä ennen meksileitiinihoidon aloittamista yksityiskohtainen ja huolellinen sydämen toiminnan arviointi (EKG, 24–48 tunnin Holter-tutkimus ja sydämen kaikukuvaus) sen määrittämiseksi, miten hyvin potilaan sydän sietää meksileitiiniä. Pian hoidon aloittamisen jälkeen (esim. 48 tunnin kuluessa) suositellaan tehtäväksi sydämen toiminnan arviointi.

Potilaan sydämen toiminnan seuranta on muutettava potilaan sydämen toiminnan mukaan meksileitiinihoidon aikana ja annosmuutosten yhteydessä:

- Potilaille, joilla ei ole sydänvikaa, suositellaan säännöllisesti EKG-tutkimusta (kahden vuoden välein tai useammin, jos sitä pidetään tarpeellisena).
- Potilaille, joilla on sydänvika tai taipumus sydänvikaan, on tehtävä yksityiskohtainen sydämen toiminnan arviointi, johon sisältyy EKG, ennen annoksen nostamista ja sen jälkeen. Ylläpito-hoidon aikana suositellaan tekemään yksityiskohtainen sydämen toiminnan arviointi, johon sisältyy EKG, 24–48 tunnin Holter-tutkimus ja sydämen kaikukuvaus, vähintään vuosittain tai useammin, jos sitä pidetään tarpeellisena osana sydämen perustutkimusta.

Potilaalle on kerrottava rytmihäiriöiden oireista (pyörtyminen, sydämentykytys, rintakipu, hengenahdistus, huimaus, pyörrytys ja tajunnan menetys) ja häntä on neuvottava ottamaan välittömästi yhteys päivystykseen, jos hänellä ilmenee mitään rytmihäiriön oireita.

Muiden kuin kohdassa 4.3 lueteltujen sydämen toimintahäiriöiden kohdalla meksileitiinin myotoniaa vähentävän vaikutuksen etuja on punnittava tapauskohtaisesti sydänkomplikaatioiden riskiin verrattuna.

Meksileitiinin käyttö on lopetettavasti välittömästi, jos potilaalla ilmenee mitään sydämen johtumishäiriöitä tai jokin kohdassa 4.3 luetelluista vasta-aiheista.

Elektrolyyttipätasapaino, kuten hypokalemia, hyperkalemia tai hypomagnesemia, saattaa lisätä meksileitiinin proarytmisiä vaikutuksia. Sen vuoksi jokaisen potilaan kohdalla on tehtävä elektrolyyttiarviointi ennen meksileitiinihoidon aloittamista. Elektrolyyttipätasapaino on korjattava ennen meksileitiinin annostelua ja sitä on seurattava koko hoidon ajan (arviointiväli on määritettävä potilaskohtaisesti).

Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio (DRESS-reaktio)

DRESS-reaktio tarkoittaa oireyhtymää, jonka täydelliseen muotoon liittyy vaikeaa ihottumaa, kuumetta, lymfadenopatiaa, hepatiittia sekä hematologisia poikkeavuuksia, joihin liittyy eosinofiliaa ja epätyypillisiä lymfosyyttejä, ja joka voi levitä muihin sisäelimiin. Oireet ilmenevät tavallisesti 1–8 viikkoa lääkevalmisteen käytöstä. Vaikeat systeemiset oireet ovat syynä 10 % kuolleisuuteen.

DRESS-reaktio on ilmoitettu esiintyneen 1:100 – 1:10 000 hoitoa saaneella potilaalla.

Mahdolliseksi syiksi on tunnistettu useita lääkevalmisteita, mukaan luettuna kouristuslääkkeitä, antibiootteja ja myös meksileitiini. Potilailla, joilla on todettu yliherkkyys meksileitiinille tai tämän valmisteen jollekin muulle aineelle tai mille tahansa paikallispuudutteelle, on suuri riski saada DRESS-reaktio, eikä heille saa antaa meksileitiiniä.

Maksan vajaatoiminta

Meksileitiinin käytöstä potilailla, joilla on vaikea maksan toimintahäiriö, on rajallisesti kokemusta. Sen vuoksi meksileitiiniä ei saa antaa tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Meksileitiinin käytöstä potilailla, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö, on rajallisesti kokemusta. Sen vuoksi meksileitiiniä ei suositella annettavan tälle potilasryhmälle (ks. kohta 4.2).

Epilepsia

Epilepsiapotilaita on seurattava, sillä meksiletiini saattaa lisätä epileptisten kohtausten esiintyvyyttä.

CYP2D6-entsyymin polymorfismi

CYP2D6-entsyymin polymorfismi saattaa vaikuttaa meksiletiinin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 5.2). Systeemisen altistuksen odotetaan olevan suurempi potilaissa, joilla CYP2D6-metabolia on hidasta tai jotka käyttävät CYP2D6-entsyymiä estävää lääkevalmistetta (ks. kohta 4.5). Annosta ei saa CYP450-entsyymin polymorfismista riippumatta nostaa ennen kuin on kulunut vähintään seitsemän päivää sen varmistamiseksi, että pitoisuudet saavuttavat vakaan tilan ja että meksiletiini on hyvin siedetty kaikilla potilailla.

Tupakointi

Tupakointi vaikuttaa meksiletiinin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5). Meksideitiiniannosta voidaan joutua suurentamaan, jos potilas aloittaa tupakoinnin, ja pienentämään, jos potilas lopettaa tupakoinnin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Kääntyvien kärkien takykardiaa aiheuttavat rytmihäiriölääkkeet (ryhmien Ia, Ic ja III rytmihäiriölääkkeet):

Meksiletiinin ja kääntyvien kärkien takykardiaa aiheuttavien rytmihäiriölääkkeiden (*ryhmä Ia*: kinidiini, prokainamidi, disopyramidi, aimaliini; *ryhmä Ic*: enkainidi, flekainidi, propafenoni, morisitsiini; *ryhmä III*: amiodaroni, sotaloli, ibutilidi, dofetilidi, dronedaroni, vernakalanti) samanaikainen käyttö lisää mahdollisesti hengenvaarallisen kääntyvien kärkien takykardian riskiä. Meksideitiinin ja kääntyvien kärkien takykardiaa aiheuttavien rytmihäiriölääkkeiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Muut rytmihäiriölääkkeet (ryhmien Ib, II ja IV rytmihäiriölääkkeet):

Meksiletiinin ja muiden ryhmien rytmihäiriölääkkeiden (*ryhmä Ib*: lidokaiini, fenytoiini, tokainidi; *ryhmä II*: propranololi, esmololi, timololi, metoprololi, atenololi, karvediloli, bisoprololi, nebivololi; *ryhmä IV*: verapamiili, diltiatseemi) samanaikaista käyttöä ei suositella muissa kuin poikkeustapauksissa johtuen sydämeen liittyvien haittavaikutusten lisääntyneestä riskistä (ks. kohta 4.4).

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset meksiletiiniin

Meksiletiini on maksaentsyymien aineenvaihduntareittien substraatti; näiden entsyymien eston tai induktion odotetaan muuttavan meksiletiinin pitoisuutta plasmassa.

CYP1A2:n ja CYP2D6:n estäjät

Meksiletiinin ja maksaentsyymien estäjän (CYP1A2:n estäjä: siprofloksasiini, fluvoksamiini, propafenoni; CYP2D6:n estäjä: propafenoni, kinidiini) samanaikainen käyttö lisää merkittävästi meksiletiinipitoisuutta ja täten meksiletiiniin liittyvien haittavaikutusten riskiä.

Eräässä yhden annoksen yhteisvaikutustutkimuksessa meksiletiinin puhdistuma väheni 38 %, kun potilaille annettiin samanaikaisesti fluvoksamiinia, CYP1A2:n estäjää.

Sen vuoksi kliininen seuranta ja EKG-seuranta sekä meksiletiiniannoksen muuttaminen saattavat olla tarpeen, kun potilasta hoidetaan CYP1A2:n tai CYP2D6:n estäjällä ja sen jälkeen.

CYP1A2:n ja CYP2D6:n induktorit

Meksiletiinin ja maksaentsyymien induktorin (CYP1A2:n induktori: omepratsoli; CYP2D6:n induktori: fenytoiini, rifampisiini) samanaikainen käyttö saattaa lisätä meksiletiinin puhdistuma- ja eliminaationopeutta johtuen lisääntyneestä metaboloitumisesta maksassa, mikä johtaa meksiletiinin lyhyempään puoliintumisaikaan ja pienempiin pitoisuuksiin plasmassa.

Eräässä kliinisessä tutkimuksessa meksiletiinin ja fenytoiinin samanaikainen käyttö johti meksiletiinialtistuksen merkittävään pienentymiseen ($p < 0,003$) johtuen tehostuneesta puhdistumasta, joka näkyi merkittävästi lyhentyneenä eliminaation puoliintumisaikana (17,2 tunnista 8,4 tuntiin, $p < 0,02$).

Sen vuoksi meksiletiiniannosta on muutettava kliinisen vasteen perusteella entsyymi-induktorihoidon aikana ja sen jälkeen.

Yhden (167 mg) tai useamman (83 mg kahdesti päivässä kahdeksan päivän ajan) suun kautta annostellun meksiletiiniannoksen jälkeen meksiletiinin kokonaispuhdistuma on CYP1A2-entsyymin induktion vuoksi merkittävästi suurempi tupakoitsijoilla (1,3–1,7-kertainen), mikä johtaa vastaavasti lyhyempään eliminaation puoliintumisaikaan ja pienempään lääkealtistukseen. Meksiletiiniannosta voidaan joutua suurentamaan, jos potilas aloittaa tupakoinnin meksiletiinihoidon aikana, ja pienentämään, jos potilas lopettaa tupakoinnin.

Meksiletiinin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Ei tiedetä, voiko meksiletiini aiheuttaa lääkkeiden yhteisvaikutuksia. Potilaita on tarkkailtava huolellisesti, jos he saavat samanaikaisesti hoitoa muilla lääkevalmisteilla, erityisesti lääkkeillä, joilla on kapea terapeutinen leveys.

CYP1A2:n substraattit

Meksiletiini on voimakas CYP1A2:n estäjä; sen vuoksi meksiletiinin samanaikaiseen käyttöön CYP1A2:n kautta metaboloituvien lääkevalmisteiden (kuten teofylliini, kofeiini, lidokaiini tai titsanidiini) kanssa saattaa liittyä samanaikaisen lääkkeen kohonneita pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa suurentaa tai pidentää terapeutista tehoa ja/tai haittavaikutuksia, erityisesti jos meksiletiiniä annetaan samanaikaisesti sellaisten CYP1A2:n substraattien kanssa, joilla on kapea terapeutinen leveys, kuten teofylliinillä ja titsanidiinilla.

CYP1A2:n substraattien pitoisuuksia veressä on seurattava erityisesti meksiletiiniannosta muutettaessa. CYP1A2:n substraatin annoksen asianmukaista muuttamista on syytä harkita.

Kofeiini

Eräässä 12 tutkittavalla toteutetussa kliinisessä tutkimuksessa (viisi tervettä tutkittavaa ja seitsemän potilasta, joilla oli sydämen rytmihäiriöitä) kofeiinin puhdistuma väheni 50 % meksiletiinin annostelun jälkeen. Kofeiinin lisääntyneet pitoisuudet, joita esiintyy meksiletiinin samanaikaisen käytön yhteydessä, voivat olla ongelma potilaille, joilla on sydämen rytmihäiriö. Sen vuoksi kofeiinin käyttö suositellaan vähennettävän meksiletiinihoidon ajaksi.

OCT2:n substraattit

Orgaanisten kationien kuljettajaproteiini 2 (OCT2) on tärkeä reitti kationiyhdisteiden soluunotolle munuaisissa. Meksiletiinillä saattaa olla yhteisvaikutuksia OCT2-proteiinin kuljettamien lääkkeiden (kuten metformiinin ja dofetilidin) kanssa.

Jos meksiletiiniä ja muita OCT2:n substraatteja aiotaan käyttää samanaikaisesti, OCT2:n substraattien pitoisuuksia veressä on seurattava erityisesti meksiletiiniannosta muutettaessa. OCT2:n substraatin annoksen asianmukaista muuttamista on syytä harkita.

Muiden entsyymien ja kuljettajien substraattit

Meksiletiinin ja muiden yleisten entsyymien ja kuljettajien substraattien mahdollisia yhteisvaikutuksia ei ole vielä arvioitu; tällä hetkellä meksiletiinin käyttö on vasta-aiheinen minkä tahansa substraatin kanssa, jolla on kapea terapeutinen leveys, kuten digoksiinilla, litiumilla, fenytoiinilla, teofylliinillä tai varfariinilla (ks. kohta 4.3).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja meksiletiin käytöstä raskaana olevilla naisilla. Suppeat kliiniset tiedot meksiletiin käytöstä raskaana olevilla naisilla osoittavat, että meksiletiini läpäisee istukan ja saavuttaa sikiön. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Varotoimenpiteenä meksiletiin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Meksiletiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Meksiletiin vaikutuksista vastasyntyneisiin/vauvoihin ei ole riittävästi tietoa. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko meksiletiinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Meksiletiin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Meksiletiinillä tehdyissä eläintutkimuksissa ei ole havaittu haitallisia vaikutuksia lisääntymiseen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Meksiletiinillä saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Meksiletiinin annostelun jälkeen saattaa esiintyä väsymystä, sekavuutta ja näön hämärtymistä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Meksiletiinillä hoidetuilla potilailla yleisimmin raportoidut haittavaikutukset ovat vatsakipu (12 %), pyörtyys (8 %) ja unettomuus (12 %).

Meksiletiinillä hoidetuilla potilailla raportoidut vakavimmat haittavaikutukset ovat lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio ja rytmihäiriö (eteis-kammiokatkos, rytmihäiriö, kammiovärinä).

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Hyvin yleiset ja yleiset haittavaikutukset perustuvat MYOMEX-tutkimuksen tietoihin; vähemmän yleiset haittavaikutukset perustuvat myyntiluvan myöntämisen jälkeen saatuun tietoon.

Veri ja imukudos

Tuntematon: leukopenia, trombosytopenia

Immuunijärjestelmä

Hyvin harvinainen: lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio

Tuntematon: lupuksen kaltainen oireyhtymä, kesivä ihottuma, Stevens-Johnsonin oireyhtymä

Psykkiset häiriöt

Hyvin yleinen: unettomuus

Yleinen: uneliaisuus

Tuntematon: hallusinaatiot, sekava mielentila

<i>Hermosto</i> Yleinen: päänsärky, tuntohäiriöt, näön hämärtyminen Melko harvinainen: kouristuskohtaus, puhehäiriöt Tuntematon: kaksoiskuvat, makuhäiriöt
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i> Yleinen: pyöräytys
<i>Sydän</i> Yleinen: takykardia Melko harvinainen: bradykardia Tuntematon: eteis-kammiokatkos
<i>Verisuonisto</i> Yleinen: punoitus, hypotensio Tuntematon: verenkiertokollapsi, kuumat aallot
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i> Tuntematon: keuhkofibroosi
<i>Ruoansulatuselimistö</i> Hyvin yleinen: vatsakipu Yleinen: pahoinvointi Tuntematon: ripuli, oksentelu, ruokatorven haavaumat ja puhkeama
<i>Maksa ja sappi</i> Harvinainen: poikkeava maksan toiminta Hyvin harvinainen: lääkeaineen aiheuttama maksavaurio, maksan häiriö, hepatiitti
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i> Yleinen: akne
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i> Yleinen: raajakipu
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> Yleinen: väsymys, voimattomuus, epä mukava tunne rinnassa, huonovointisuus

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Oireet

Kuolemaan johtaneita akuutteja yliannostuksia on raportoitu 4,4 g meksiletiinihydrokloridiannoksella, mutta myös hengissä selviytymistä on raportoitu suun kautta otettavasta noin 4 g meksiletiinihydrokloridiannoksesta johtuvan akuutin yliannostusten jälkeen.

Meksiletiiniyliannostuksen oireita ovat neurologiset häiriöt (parestesia, sekavuus, hallusinaatiot, kouristuskohtaus) ja sydämen toimintahäiriöt (sinusbradykardia, hypotensio, pyörtyminen ja äärimmäisissä tapauksissa sydämenpysähdys).

Yliannostuksen hoito

Hoito on pääasiassa oireenmukaista. Oireiden vakavuus saattaa vaatia seurantaa sairaalassa. Bradykardiaan liittyvän hypotension tapauksessa on käytettävä laskimonsisäistä atropiinia. Kouristuskohtauksen tapauksessa on käytettävä bentsodiatsepiineja.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: sydänlääkkeet, rytmihäiriölääkkeet, ryhmä Ib, ATC-koodi: C01BB02.

Vaikutusmekanismi

Meksiletiini salpaa natriumkanavat voimakkaammin toimintapotentiaalien purkautuessa (käytöstä riippuva salpaus) ja/tai depolarisaation pitkittyessä (jännitteestä riippuva salpaus), joita tapahtuu sairaassa kudoksessa, eikä niinkään fysiologisen ärsyyntyvyyden perusteella (salpaus levossa tai tooninen salpaus). Meksiletiini vaikuttaa siten aktiivisimmin lihassäikeisiin, jotka altistuvat jatkuville purkauksille (kuten luustolihakset). Se parantaa myotoniaoireita lievittämällä lihasjäykkyyttä lyhentäen lihaksen rentoutumisen viivettä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Meksiletiinin tehokkuutta ja turvallisuutta ei-dystrofisen myotonian hoidossa arvioitiin 13:lla myotonia congenita (MC) -potilaalla ja 12:lla paramyotonia congenita (PC) -potilaalla toteutetussa kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, vaihtovuoroisessa (kaksi 18 päivän hoitajaksoa) monikeskuksisessa MYOMEX-tutkimuksessa, johon kuului neljän päivän lääkkeetön jakso. Kokonaistutkimuspopulaation ikä vaihteli 20–66 vuoden välillä ja noin 2/3 potilaista oli miehiä. Tutkimukseen otettiin mukaan potilaat, joilla oli myotonisia oireita vähintään 2 segmentissä ja joiden oireet vaikuttivat vähintään 3 päivittäiseen toimeen. Potilaat satunnaistettiin vastavuoroisen mallin mukaisesti järjestykseen, joka sisälsi seuraavat kaksi hoitoa: a) meksiletiini, jonka annos oli alussa 167 mg/päivä ja nostettiin yhden viikon aikana 167 mg kerrallaan kolmen päivän välein enimmäisannokseen 500 mg/päivä, tai b) lumelääke.¹

Tehon ensisijainen mittari sekä MC:n että PC:n kohdalla oli potilaan visuaalisella analogisella asteikolla (visual analogue scale, VAS) ilmoittama jäykkyyden pistearvo. VAS on absoluuttinen mittari ja se koostuu 100 mm pitkstä suorasta vaakaviivasta, jonka ääripäät ovat ”ei lainkaan jäykkyyttä” (0) ja ”pahin mahdollinen jäykkyys” (100). Toissijaisia päätetapahtumia olivat muutokset terveyteen liittyvässä elämänlaadussa, jota mitattiin yksilöidyllä neuromuskulaarisen elämänlaadun asteikolla (individualised neuromuscular quality of life, INQoL), ja aika, joka kului nousemiseen tuolilta, kävelemiseen tuolin ympäri ja istuutumiseen taas tuolille (tuolitesti).

Yhteenveto ensisijaisen ja toissijaisten päätetapahtumien tuloksista on esitetty alla olevassa taulukossa.

	Meksiletiini	Lumelääke
Ensisijainen analyysi		
Jäykkyyden pistemäärä (VAS) (mm)		
Tutkittavien määrä	25	25
Keskimääräinen VAS-arvo lähtötilanteessa	71,0	81,0
Keskimääräinen VAS-arvo päivän 18 kohdalla	16,0	78,0
Keskimääräisen VAS-arvon absoluuttinen muutos lähtötilanteesta	-42,0	2,0
Osuus potilaista (%), joiden VAS-arvon absoluuttinen muutos lähtötilanteesta on \geq 50 mm päivän 18 kohdalla	12/21 (57,1 %)	3/22 (13,6%)
Hoidon vaikutus (sekavaikutusten lineaarimalli)	p < 0,001	
Toissijainen analyysi		
Tuolitesti (s)		
Tutkittavien määrä	25	25
Keskiarvo (standardideviaatio) lähtötilanteessa	7,3 (3,5)	
Keskiarvo (standardideviaatio) päivän 18 kohdalla	5,2 (1,6)	7,5 (4,1)
Keskiarvon (standardideviaatio) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta	-2,1 (2,9)	0,2 (1,6)

¹ Kliinisen tutkimuksen raportti viittaa 200 mg:n annokseen, joka on meksiletiinihydrokloridin määrä (vastaa 166,62 mg meksiletiiniemästä).

Hoidon vaikutus (Wilcoxonin merkittyjen sijalukujen testi)	p = 0,0007	
Toissijainen analyysi		
Yksilöity neuromuskulaarinen elämänlaatu – yleinen elämänlaatu		
Tutkittavien määrä	25	25
Keskimääräinen arvo lähtötilanteessa	51,1	
Keskimääräinen arvo päivän 18 kohdalla	23,3	48,3
Keskimääräisen arvon absoluuttinen muutos lähtötilanteesta	-25,0	1,1
Hoidon vaikutus (lineaarinen sekamalli)	p < 0,001	
Toissijainen analyysi		
CGI-tehokkuusasteikko (Clinical Global Impression)		
Tutkittavien määrä	25	25
Tutkijoiden tehokkaaksi arvioima CGI	22 (91,7%)	5 (20,0%)
Potilaiden tehokkaaksi arvioima CGI	23 (92,0%)	6 (24,0%)
Hoidon vaikutus (McNemarin testi)	p < 0,001	
Toissijainen analyysi		
Mieleisempi kahdesta hoitajaksosta		
Tutkittavien määrä	25	25
Mieleisempi jakso	20 (80,0%)	5 (20,0%)
Hoidon vaikutus (binomitesti)	p = 0,0041	
Toissijainen analyysi		
Kliininen myotonia-asteikko – voimakkuuden kokonaispistemäärä		
Tutkittavien määrä	25	25
Keskiarvo (standardideviaatio) lähtötilanteessa	53,8 (10,0)	
Keskiarvo (standardideviaatio) päivän 18 kohdalla	24,0 (17,1)	47,6 (23,3)
Keskiarvon (standardideviaatio) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta	-29,8 (16,0)	-6,2 (19,0)
Hoidon vaikutus (lineaarinen sekamalli)	p < 0,001	
Toissijainen analyysi		
Kliininen myotonia-asteikko – toimintakyvyn kokonaispistemäärä		
Tutkittavien määrä	25	25
Keskiarvo (standardideviaatio) lähtötilanteessa	7,8 (2,8)	
Keskiarvo (standardideviaatio) päivän 18 kohdalla	2,7 (2,6)	7,0 (3,8)
Keskiarvon (standardideviaatio) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta	-5,1 (3,1)	-0,8 (3,4)
Hoidon vaikutus (lineaarinen sekamalli)	p < 0,001	

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Namusclavalmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien myotonisten häiriöiden oireenmukaisessa hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annosteltu meksiletiini imeytyy nopeasti ja lähes täydellisesti ja sen biosaavuus on terveillä tutkittavilla noin 90 %. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2–3 tuntia suun kautta tapahtuneen annostelun jälkeen. Toistuvien annostelujen jälkeen ei havaittu huomattavaa meksiletiinin kertymistä.

Ruokailu ei vaikuta meksiletiinin imeytymisnopeuteen tai -asteeseen. Sen vuoksi meksiletiini voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Jakautuminen

Meksiletiini jakautuu nopeasti elimistössä; sen jakautumistilavuus on suuri ja vaihtelee terveillä yksilöillä välillä 5–9 l/kg.

Meksiletiini sitoutuu heikosti plasman proteiineihin (55 %).

Meksiletiini läpäisee istukan ja erittyy rintamaitoon.

Biotransformaatio

Meksiletiini metaboloituu pääasiassa (90 %) maksassa ja ensisijaisesti CYP2D6-reitin kautta, mutta se on myös CYP1A2:n substraatti. Metabolinen hajoaminen tapahtuu useita eri reittejä, mukaan luettuna aromaattinen ja alifaattinen hydroksylaatio, dealkylaatio, deaminaatio ja N-oksidaatio. Useat syntyvistä metaboliiteista konjugoituvat sitten glukuronihapon kanssa (vaiheen II aineenvaihdunta); niitä ovat muiden muassa päämetaboliitit p-hydroksimeksiletiini, hydroksimetyylimeksiletiini ja N-hydroksimeksiletiini.

CYP2D6-fenotyypin vaikutusta meksiletiinin aineenvaihduntaan on tutkittu laajalti. Hitailla metaboloijilla meksiletiinin farmakokinetiikalle on ominaista huomattavasti pienempi kokonais- ja munuaispuhdistuma, joka johtaa pidempään eliminaation puoliintumisaikaan, suurempaan altistumiseen ja pienempään jakautumistilavuuteen kuin nopeilla metaboloijilla.

Noin 10 % erittyy muuttumattomana munuaisista.

Eliminaatio

Meksiletiini eliminoituu hitaasti ihmisissä (keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on 10 tuntia ja vaihtelee 5–15 tunnin välillä).

Meksiletiinin erittyminen tapahtuu käytännössä munuaisten kautta (90 % annoksesta, mukaan luettuna 10 % muuttumattomana meksiletiininä).

Jos virtsan pH on hapan, meksiletiinin erittyminen saattaa lisääntyä verrattuna normaaliin tai emäksiseen pH-arvoon. Eräässä kliinisessä tutkimuksessa 51 % meksiletiiniannoksesta erittyi munuaisten kautta, kun virtsan pH oli 5, verrattuna 10 %:iin normaalilla pH-arvolla. Virtsan pH-arvon muutoksilla ei odoteta olevan vaikutusta meksiletiinin tehokkuuteen tai turvallisuuteen.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Meksiletiiniannoksen ja plasmapitoisuuden välillä on havaittu lineaarinen suhde 83–500 mg annosalueella.

Erityispopulaatiosryhmät

CYP2D6-entsyymin polymorfismi

CYP2D6-entsyymin polymorfismi vaikuttaa meksiletiinin farmakokinetiikkaan. Henkilöillä, joilla CYP2D6-metabolia on hidasta, esiintyy suurempia meksiletiinipitoisuuksia kuin niillä, joilla CYP2D6-metabolia on keskinopeaa, nopeaa (eli normaalia) tai erittäin nopeaa. Jäljempänä on annettu taulukossa eri etnisten ryhmien suhteelliset osuudet näissä eri luokissa.

Etninen ryhmä	Hidas metabolia	Keskinopea metabolia	Erittäin nopea metabolia
Valkoihoiset	enintään 10 %	1–2 %	enintään 10 %
Afrikkalaiset	enintään 10 %	-	enintään 5 %
Aasialaiset	enintään 5 %	Yli 50 %	enintään 2 %

Paino

Populaatiofarmakokineettisissä analyyseissa painon havaittiin vaikuttavan meksiletiinin farmakokinetiikkaan.

Ikä

Äällä ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta aikuisten meksiletiinialtistukseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Rotilla ja/tai koirilla havaitut pääasialliset vaikutukset olivat oksentelu, ripuli, vapina, ataksia, kouristukset ja takykardia. Näitä tutkimuksia ei kuitenkaan toteutettu nykyisten standardien mukaisesti, ja niiden kliininen merkitys on siten epäselvä.

Rotilla tehtyjen karsinogeenista potentiaalia koskevien tutkimusten tulokset olivat negatiivisia, mutta niitä ei toteutettu nykyisten standardien mukaisesti, ja niiden kliininen merkitys on siten epäselvä. Negatiivinen genotoksinen potentiaali ei viittaa kohonneeseen karsinogeeniseen riskiin meksiletiinihoidossa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Maissitärkkelys
Kolloidinen vedetön piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Rauta(III)oksidi (E 172)
Titaanidioksidi (E 171)
Gelatiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kapselit on pakattu alumiini-/PVC-/PVDC-läpipainopakkauksiin, joissa on 30, 50, 100 tai 200 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Lupin Europe GmbH

Hanauer Landstraße 139-143,
60314 Frankfurt am Main
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1325/001 - 004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi ja osoite

Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) AGEPS
11-13 rue Lavoisier
92000 Nanterre
RANSKA

Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) AGEPS
7, rue du Fer a Moulin
75005 Pariisi
RANSKA

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

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

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä

- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Ennen Namuscla-lääkevalmisteen markkinoille saattamista myyntiluvan haltijan on sovittava jokaisen jäsenvaltion kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja toteutustavasta mukaan lukien viestintävälineet, jakelumuodot ja muut ohjelman näkökohdat.

Jotta estetään ja/tai minimoidaan tärkeät tunnistetut riskit, ts. sydämen rytmihäiriö dystrofia myotonicaa sairastavilla potilailla (off-label-käyttö) ja Namuscla-valmisteen alentunut puhdistuma, ja siten maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden riski saada haittavaikutuksia on myyntiluvan haltijan varmistettava, että niissä jäsenvaltioissa, joissa Namuscla saatetaan markkinoille annetaan kaikille Namuscla-valmistetta käyttäville terveydenhuollon ammattilaisille ensimmäinen ja potilaille jälkimmäinen seuraavista:

- ohjeistus terveydenhuollon ammattilaisille
- potilaan hälytyskortti.

Terveydenhuollon ammattilaisten ohjeistuksen, joka on aina luettava yhdessä valmisteyhteenvedon kanssa ennen Namuscla-valmisteen määräämistä, on käsiteltävä seuraavat olennaiset asiat:

- tietoa rytmihäiriöiden riskistä potilailla, jotka käyttävät Namuscla-valmistetta
- ohjeistus niiden potilaiden tunnistamiseen (ja poissulkemiseen), joilla on kohonnut riski saada rytmihäiriöitä Namuscla-hoidon vuoksi
- Namuscla-valmisteen vasta-aiheet, jotka voivat lisätä alttiutta saada rytmihäiriöitä
- Ennen hoidon aloittamista terveydenhuollon ammattilaisten on tehtävä yksityiskohtainen ja huolellinen sydämen toiminnan arviointi kaikille potilaille määrittääkseen Namuscla-valmisteen siedettävyyden sydämen suhteen. Sydämen toiminnan arviointia suositellaan myös pian Namuscla-valmisteen aloittamisen jälkeen (esim. 48 tunnin kuluessa).
- Koko Namuscla-hoidon ajan:
 - Potilaille, joilla on sydämen poikkeavuuksia, on tehtävä sydänsähkökäyrätutkimus (EKG) säännöllisesti (2 vuoden välein tai useammin, jos se katsotaan välttämättömäksi)
 - Potilaille, joilla on sydämen poikkeavuuksia, sekä potilaille, joilla on taipumus sydämen poikkeavuuksiin, on tehtävä yksityiskohtainen sydänutkimus (ml. EKG) aina ennen annoksen nostamista ja sen jälkeen. Namuscla-ylläpito-hoidon aikana on tehtävä yksityiskohtainen sydämen toiminnan arviointi 24–48 tunnin välein. Holter-tutkimusta ja kaikukuvausta suositellaan vähintään vuosittain tai useammin, jos se katsotaan välttämättömäksi, osana tavanomaista sydämen arviointia.
- Namuscla-valmisteen käyttö on lopetettava heti, jos potilaalle kehittyy sydämen poikkavuuksia, jos potilas ei saa vastetta tai jos potilas ei hyödy pitkäaikaishoidosta Namuscla-valmisteella.
- Painotettava Namuscla-valmisteen alentuneen puhdistuman riskiä potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta, ja annettava ohjeistus näiden potilaiden hoitoon riskin ehkäisemiseksi ja sen varmistamiseksi, että Namuscla-valmisteen annostus nostetaan asteittain varoen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (annosta nostetaan, kun hoitoa on annettu vähintään 2 viikkoa). Namuscla-valmistetta ei pidä käyttää potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.
- Terveydenhuollon ammattilaisten on neuvottava potilaita seuraavista:
 - rytmihäiriöiden riski (kerrotaan rytmihäiriöiden oireista, neuvotaan potilaita ottamaan heti yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen tai hätäkeskukseen, jos heillä ilmenee mitä tahansa näistä oireista)

- Namuscla-valmisteen alentuneen puhdistuman riski potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (neuvotaan potilaita kertomaan heti terveydenhuollon ammattilaiselle, jos heillä on ennestään maksasairaus)
- Namuscla-valmistetta käyttävillä potilailla ilmenevistä haittavaikutuksista ilmoittaminen.

Potilaan hälytyskortin (lompakkoon sopiva), jonka antaa lääkkeen määräävä erikoislääkäri ja joka on luettava yhdessä potilaan tiedotteen kanssa, on sisällettävä seuraavat tärkeät asiat:

- Potilaiden on kuljetettava korttia aina mukanaan ja näytettävä se aina, kun he tapaavat muun terveydenhuollon ammattilaisen kuin lääkkeen määränneen lääkärin (esim. päivystävät terveydenhuollon ammattilaiset)
- Kohdat, joihin kirjataan potilaan yhteystiedot, hoitavan lääkärin yhteystiedot ja Namuscla-hoidon aloituspäivämäärä
- Potilaalle tieto, että terveydenhuollon ammattilaisten on tehtävä yksityiskohtainen ja huolellinen sydämen toiminnan arviointi ennen Namuscla-hoidon aloittamista ja koko hoidon ajan
- Namuscla-hoidon aikana potilaan on kerrottava terveydenhuollon ammattilaiselle, jos hän käyttää mitä tahansa lääkityksiä, tai aina ennen uuden lääkityksen aloittamista
- Tietoa sydämen rytmihäiriöiden oireista, jotka voivat olla hengenvaarallisia, ja siitä, milloin potilaiden on hakeuduttava lääkärin hoitoon
- Potilaat eivät saa ottaa enempää kuin 3 Namuscla-kapselia vuorokaudessa tai kaksinkertaista annosta korvataksaan unohtuneen annoksen.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Namuscla 167 mg kovat kapselit
meksiletiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Kukin kova kapseli sisältää meksiletiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 166,62 mg meksiletiiniä

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kovaa kapselia
50 kovaa kapselia
100 kovaa kapselia
200 kovaa kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä
Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Namuscla 167

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Namuscla 167 mg kapselit
meksiletiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lupin Europe GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Erä

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Namuscla 167 mg kovat kapselit meksiletiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Namuscla-valmisteen ohessa annetaan **hälytyskortti**, joka muistuttaa sinua ja hoitohenkilökuntaa sydämen rytmihäiriöiden riskistä. **Lue hälytyskortti yhdessä tämän pakkausselosteen kanssa ja pidä korttia aina mukana.**

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Namuscla on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Namusclaa
3. Miten Namusclaa otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Namusclan säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Namuscla on ja mihin sitä käytetään

Namuscla on lääke, joka sisältää vaikuttavaa ainetta meksiletiiniä.

Namusclaa käytetään myotonian oireiden (lihakset rentoutuvat hitaasti ja vaikeasti sen jälkeen, kun niitä on käytetty) hoitoon aikuisilla, joilla on lihasten toimintaan vaikuttavista geenivirheistä johtuvia ei-dystrofisia myotonisia häiriöitä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Namusclaa

Älä ota Namusclaa

- jos olet allerginen meksiletiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos olet allerginen mille tahansa paikallispuudutteelle
- jos sinulla on ollut sydänkohtaus
- jos sydämesi ei toimi tarpeeksi hyvin
- jos sinulla on tiettyjä sydämen rytmihäiriöitä
- jos sydämesi lyö liian nopeasti
- jos sydämesi verisuonet ovat vaurioituneet
- jos käytät myös tiettyjä lääkkeitä sydämen rytmihäiriöiden hoitamiseksi (ks. Muut lääkevalmisteet ja Namuscla)
- jos otat tiettyjä lääkkeitä, joiden terapeuttinen leveys on kapea (katso Muut lääkkeet ja Namuscla).

Jos olet epävarma, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin otat Namusclaa, jos sinulla on:

- sydänvaivoja
- maksavaivoja
- munuaisvaivoja
- matala tai korkea veren kaliumpitoisuus
- matala veren magnesiumpitoisuus
- epilepsia.

Sydämen toiminta

Ennen Namuscla-hoidon aloittamista sydämesi toiminta tarkistetaan testein, joihin sisältyy EKG (sydänsähkökäyrä). Nämä testit tehdään säännöllisesti myös Namuscla-hoidon aikana sekä ennen kuin Namuscla-hoidon annosta muutetaan ja sen jälkeen. Testien väli riippuu sydämesi toiminnasta.

Jos sinä tai lääkärisi huomaatte jonkin sydämen rytmihäiriön tai minkä tahansa kohdassa "Älä ota Namusclaa" mainituista sairauksista, lääkärisi keskeyttää Namuscla-hoitosi.

Jos huomaat, että sydämesi rytmi muuttuu (sydän lyö nopeammin tai hitaammin), jos tunnet lepatusta tai kipua rinnassa, jos sinulla on hengitysvaikeuksia, jos tunnet huimausta, jos hikoilet tai jos pyörryt, ota välittömästi yhteys päivystykseen.

Joillakin potilailla Namusclan pitoisuudet veressä ovat suurempia, koska heillä maksa hajottaa lääkkeen hitaammin, ja annosta voi olla tarpeen muuttaa vastaavasti.

Lapset ja nuoret

Namusclaa ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Muut lääkkeet ja Namuscla

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Älä ota Namusclaa yhdessä tiettyjen rytmihäiriölääkkeiden kanssa (kinidiini, prokainamidi, disopyramidi, aimaliini, enkainidi, flekainidi, propafenoni, morisitsiini, amiodaroni, sotaloli, ibutilidi, dofetilidi, dronedaroni, vernakalanti). Ks. kohta ”Älä ota Namusclaa”. Namusclan ottaminen yhdessä näiden lääkkeiden kanssa lisää kääntyvien kärkien takykardiaksi kutsutun vakavan rytmihäiriön riskiä.

Älä ota Namusclaa yhdessä tiettyjen lääkkeiden kanssa, joilla on niin kutsuttu kapea terapeuttinen leveys (näillä lääkkeillä pienet erot annoksessa tai pitoisuudessa veressä voivat vaikuttaa lääkkeen tehoon tai haittavaikutuksiin). Esimerkkejä tällaisista lääkkeistä ovat digoksiini (sydänongelmiin), litium (mielialan tasaaja), fenytoiini (epilepsian hoitoon), teofylliini (astman ehkäisemiseen) ja varfariini (verihyytymien ehkäisemiseen).

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos otat mitä tahansa seuraavista lääkkeistä, sillä nämä lääkkeet voivat vaikuttaa Namusclaan tai Namuscla voi vaikuttaa niihin:

- sydänlääkkeitä (lidokaiini, tokainidi, propranololi, esmololi, metoprololi, atenololi, karvediloli, bisoprololi, nebivololi, verapamiili, diltiatseemi)
- tiettyjä muita lääkkeitä:
 - timololia silmänpainetaudin (glaukooma) hoitoon
 - tiettyjä antibiootteja (siprofloksasiini, rifampisiini)
 - tiettyjä masennuslääkkeitä (fluvoksamiini)
 - titsanidiinia (käytetään lihasten rentouttamiseen)
 - metformiinia (käytetään diabeteksen ehkäisemiseen)
 - omepratsolia (käytetään mahahaavan ja refluksitaudin hoitoon).

Tupakointi ja Namuscla

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos aloitat tai lopetat tupakoinnin käyttäessäsi Namusclaa, sillä tupakointi vaikuttaa Namusclan pitoisuuksiin veressä, ja annostasi voidaan joutua muuttamaan vastaavasti.

Namuscla juoman kanssa

On suositeltavaa vähentää kofeiininsaanti puoleen meksileitiinihoidon ajaksi, sillä lääke saattaa lisätä veren kofeiinipitoisuutta.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Jos tulet raskaaksi käyttäessäsi Namusclaa, käy välittömästi lääkärin vastaanotolla, sillä Namusclan käyttöä ei suositella raskauden aikana. Jos tulet raskaaksi käyttäessäsi Namusclaa, käy välittömästi lääkärin vastaanotolla.

Meksileitiini erittyy ihmisen rintamaitoon. Keskustele tästä lääkärin kanssa, jotta voitte tehdä yhdessä päätöksen, ollako aloittamatta rintaruokinta vai lopettaako / olla aloittamatta meksileitiinihoito.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Namuscla saattaa harvinaisissa tapauksissa aiheuttaa väsymystä, sekavuutta ja näön hämärtymistä: Jos sinulla on näitä vaikutuksia, älä aja autolla tai polkupyörällä tai käytä koneita.

3. Miten Namusclaa otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu aloitusannos on yksi kapseli päivässä. Lääkäri nostaa annosta asteittain riippuen siitä, miten hyvin lääke toimii. Ylläpitoannos on 1–3 kapselia päivittäin säännöllisin väliajoin päivän aikana.

Ota enintään kolme kapselia päivässä.

Sydämen toiminnan tarkastus

Ennen Namuscla-hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana sinulle tehdään testejä, joilla tarkistetaan sydämesi toiminta. Sydämesi toiminnasta riippuen testi voi olla tarpeen myös ennen mitä tahansa annoksen muutosta ja sen jälkeen. Katso kohta Varoitukset ja varotoimet. Lääkäri myös arvioi hoitosi uudelleen säännöllisesti varmistaakseen, että Namuscla on edelleen paras lääke sinulle.

Antotapa

Namuscla otetaan suun kautta.

Nielaise kapseli vesilasillisen kera pysty- tai istuma-asennossa. Voit ottaa Namusclan aterian yhteydessä välttääksesi vatsakivun (ks. kohta ”Mahdolliset haittavaikutukset”).

Jos otat enemmän Namusclaa kuin sinun pitäisi

Ota yhteys lääkäriin, jos olet ottanut suositeltua suuremman annoksen Namusclaa. Se voi olla erittäin vahingollista terveydellesi. Sinun tai kumppanisi on otettava välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla on kihelmöintiä käsissä tai jaloissa, jos et tunne pystyväsi ajattelemaan selkeästi tai keskittymään, jos sinulla on hallusinaatioita tai kouristuksia, jos sinusta tuntuu, että sydämesi lyö hitaammin, jos tunnet huimausta tai pyörrytystä, jos pyörryt tai jos sydämesi lakkaa lyömästä.

Jos unohdat ottaa Namusclaa

Jos unohdit ottaa annoksen, älä ota kaksinkertaista annosta ja ota seuraava annos suunnitelman mukaisesti.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavimpia haittavaikutuksia ovat:

Ota yhteys lääkäriin tai hakeudu lähimpään ensihoitokeskukseen **heti**, jos sinulla ilmenee mitä tahansa seuraavista haittavaikutuksista:

- vaikea allergia meksiletiinille (johon liittyy vaikean ihottuman ja kuumeen kaltaisia oireita); tämä on hyvin harvinainen haittavaikutus, joka voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10 000:sta
- sydämen rytmihäiriöt, katso oireet ja lisätietoa kohdasta Varoitukset ja varotoimet; tämä on yleinen haittavaikutus, joka voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä.

Muita haittavaikutuksia, joita voi ilmetä:

Hyvin yleisiä haittavaikutuksia (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä käyttäjällä kymmenestä):

- vatsakipu
- unettomuus.

Yleisiä haittavaikutuksia (saattaa vaikuttaa enintään yhteen käyttäjään kymmenestä):

- uneliaisuus
- päänsärky
- kihelmöinti käsissä ja jaloissa
- näön hämärtyminen
- pyörrytys (tasapainottomuuden tunne)
- nopea sydämen syke
- punoitus
- alhainen verenpaine (joka aiheuttaa huimausta ja pyörrytyksen tunnetta)
- pahoinvointi
- akne
- käsi- ja jalkakipu
- väsymys
- voimattomuus
- epämukava tunne rinnassa
- huonovointisuus (yleinen epämukavuuden ja sairastumisen tunne).

Melko harvinaisia haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä sadasta):

- kouristukset
- puhehäiriöt
- hidas sydämen syke.

Harvinaisia haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä tuhannesta):

- maksan epänormaali toiminta (todetaan verikokeella).

Hyvin harvinaisia haittavaikutuksia (saattaa esiintyä enintään yhdellä käyttäjällä 10 000:sta):

- maksavaurio, johon liittyy tulehdus (hepatiitti)
- lääkkeen aiheuttama vaikea reaktio (johon liittyy ihottumaa ja kuumetta).

Tuntematon (saatavilla olevat tiedot eivät riitä esiintymistiheyden arviointiin):

- valkosolujen tai verihiutaleiden määrän väheneminen
- punahukka (autoimmuunisairaus)
- ihon punoitus ja kuoriutumisen
- Stevens-Johnsonin oireyhtymä: vaikea allerginen reaktio, johon liittyy ihottumia usein rakkuloiden ja haavojen muodossa suussa ja silmissä sekä muilla limakalvoilla

- rakkulat iholla, pahoinvointi ja kuume, jotka liittyvät tilaan nimeltä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä
- hallusinaatiot (näkö- tai kuuloharhat)
- ohimenevä sekavuus (tilapäinen kyvyttömyys ajatella selkeästi tai keskittyä)
- kahtena näkeminen
- makuaistin häiriö
- sydämen rytmihäiriöt
- pyörtyminen
- kuumat aallot
- keuhkofibroosi
- ripuli
- oksentelu
- ruokatorven vamma.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Namusclan säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Namuscla sisältää

Kukin kova kapseli sisältää:

- meksiletiinihydrokloridia määrän, joka vastaa 166,62 mg meksiletiiniä (vaikuttava aine)
- Muut aineet (maissitärkkelys, kolloidinen vedetön piidioksidi, magnesiumstearaatti, gelatiini, rautaoksidi [E 172], titaanidioksidi [E 171]).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kovat Namuscla-kapselit ovat punertavia kovia gelatiinikapseleita, joiden sisällä on valkoista jauhetta. Namuscla on läpipainopakkauksissa, joissa on 30, 50, 100 tai 200 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Hormosan Pharma GmbH

Hanauer Landstraße 139-143,
60314 Frankfurt am Main
Saksa

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

Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) AGEPS
11-13 rue Lavoisier,
92000 Nanterre, Ranska

Etablissement Pharmaceutique de l'AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) AGEPS
7 rue du Fer à Moulin,
75005 Paris, Ranska

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla: <http://www.ema.europa.eu>.