

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Namuscla 167 mg kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab meksiletiinvesinikkloriidi, misvastab 166,62 mg meksiletiinile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel (kapsel).

Namuscla kapslid on valge pulbriga täidetud oranžikaspunased kõva kestaga želatiinkapslid (20 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Namuscla on näidustatud müotoonia sümptomaatiliseks raviks mittedüstroofiliste müotooniliste häiretega täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enne ravi alustamist meksiletiiniga

- tuleb kardioloogil üksikasjalikult ja hoolikalt hinnata südamealutlust; ravi vältel meksiletiiniga tuleb südame jälgimist jätkata ja kohandada ravi patsiendi südamealutlusega (vt lõigud 4.3 ja 4.4);
- enne ravi alustamist meksiletiiniga tuleb kõigil patsientidel määrata elektrolüütide sisaldus ja mis tahes elektrolüüdi tasakaalu häire tuleb enne meksiletiini manustamist korrigeerida (vt lõik 4.4).

Annustamine

Meksiletiini soovitatav algannus on 167 mg ööpäevas (1 kapsel ööpäevas). Pärast vähemalt 1-nädalast ravi võib kliinilise ravivastuse põhjal ööpäevase annuse suurendada 333 mg-ni ööpäevas (2 kapslit ööpäevas). Pärast veel vähemalt 1-nädalast ravi võib kliinilise ravivastuse põhjal ööpäevast annust veel suurendada 500 mg-ni ööpäevas (3 kapslit ööpäevas).

Säilitusravi annus on olenevalt sümptomite tugevusest ja kliinilisest ravivastusest 167 mg...500 mg ööpäevas (1 kuni 3 kapslit ööpäevas) ning seda võetakse päeva jooksul ühtlaste vahedega vajaduse järgi.

Annus ei tohi ületada 500 mg ööpäevas. Teha tuleb regulaarseid uusi hindamisi, et lõpetada pikaajaline ravi patsientidel, kellel puudub ravivastus või kes ravist kasu ei saa.

Meksiletiini annuse muutmisel või meksiletiiniga samaaegselt südame juhtesüsteemi mõjutada võivate ravimite kasutamisel tuleb patsiente (eelkõige juhteteede kõrvalekalletega patsiente) EKG abil hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5).

Eakad

Meksiletiini kasutamisega müotooniliste häiretega patsientidel vanuses ≥ 65 aastat on vähe kogemusi. Meksiletiini farmakokineetiliste omaduste põhjal ei ole 65-aastastel ja vanematel patsientidel annuse kohandamine vajalik.

Maksakahjustus

Meksiletiini kasutamisel kerge (Child-Pugh' skoor 5...6) või mõõduka (Child-Pugh' skoor 7...9) maksakahjustusega patsientidel tuleb olla ettevaatlik. Neil patsientidel on soovitatav suurendada annust alles pärast vähemalt 2-nädalast ravi.

Meksiletiini kasutamise kogemusi raske maksakahjustusega patsientidel on vähe, seetõttu ei tohi meksiletiini sellel patsiendipopulatsioonil kasutada.

Neerukahjustus

Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei peeta annuse kohandamist vajalikuks.

Meksiletiini kasutamise kogemusi raske neerukahjustusega patsientidel on vähe. Seetõttu ei ole soovitatav meksiletiini sellel patsiendirühmal kasutada.

Lapsed

Meksiletiini ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 0 kuni alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Kapslid tuleb tervelt koos veega alla neelata, vältides seliliasendit. Seedimisest tuleneva talumatuse korral tuleb kapsleid võtta söögi ajal.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes
- Ülitundlikkus ükskõik millise paikse anesteetikumi suhtes
- Ventrikulaarne tahhüarütmia
- Täielik südame blokaad (s.t kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad) või ükskõik milline südame blokaad, mis võib areneda täielikuks südame blokaadiks (esimese astme atrioventrikulaarne blokaad märgatavalt pikenenud PR-intervalliga (≥ 240 ms) ja/või laia QRS-kompleksiga (≥ 120 ms), teise astme atrioventrikulaarne blokaad, Hisi kimbu blokaad, bi- ja trifastsikulaarblokaad),
- Müokardiinfarkt (äge või varasem) või ebatavalised Q-lained
- Sümptomaatiline pärgarteri haigus
- Südamepuudulikkus keskmise (40...49%) ja vähenenud ($< 40\%$) südame väljutusfraktsiooniga
- Kodade tahhüarütmia, fibrillatsioon või laperdus
- Siinussõlme funktsioonihäire (sh siinusrütm < 50 lööki minutis)
- *Torsades de pointes*'i esilekutsuvate ravimite samaaegne manustamine (vt lõik 4.5).
- Kitsa terapeutilise laiusga ravimite samaaegne manustamine (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Südame rütmihäireid esilekutsuvad toimed

Meksiletiin võib kutsuda esile rütmihäireid või tugevdada olemasolevaid diagnoositud või diagnoosimata rütmihäireid (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Enne ravi alustamist meksiletiiniga tuleb kardioloogil teha kõigil patsientidel südametöö üksikasjalik ja hoolikas hindamine (EKG, 24...48-tunnine Holter-uuring ja ehhokardiograafia), et määrata kindlaks südame meksiletiinitaluvus. Südametöö hindamine on soovitatav teha veidi pärast ravi algust (nt 48 tunni jooksul).

Kogu meksiletiinravi ajal ja annuse muutmisel tuleb patsiendi südametöö jälgimist kohandada patsiendi südame seisundiga:

- Südametöö kõrvalekalleteta patsientidel on soovitatav jälgida perioodiliselt EKG-d (iga 2 aasta järel või vajaduse korral sagedamini).
- Südametöö kõrvalekalletega patsientidel ja patsientidel, kellel on nendeks kõrvalekalleteks soodumus, tuleb enne ja pärast igat annuse suurendamist südant üksikasjalikult hinnata, sealhulgas EKG abil. Säilitusravi ajal on soovitatav südametööd üksikasjalikult hinnata, sealhulgas EKG, 24...48-tunnise Holter-uuringu ja ehhokardiograafia abil vähemalt üks kord aastas või vajaduse korral sagedamini südametöö rutiinse hindamise raames.

Patsiente tuleb teavitada rütmihäirete iseloomulikest sümptomitest (minestamine, südamepekslemine, valu rindkeres, õhupuudus, peapööritus, lipotüümia ja sünnkoop) ning soovitada neil ükskõik millise arütmiasümptomi tekkimisel kohe erakorralise meditsiiniabi poole pöörduda.

Lõigus 4.3 loetlemata südamehäirete puhul tuleb kaaluda iga patsiendi puhul eraldi meksiletiini müotooniavastaste toimete kasulikkust südamele tüsistuste tekkimise riski suhtes. Südame juhtehäirete või lõigus 4.3 loetletud vastunäidustuste tekkimisel tuleb ravi meksiletiiniga kohe lõpetada.

Elektrolüütide tasakaalu häired, nagu hüpokaleemia, hüperkaleemia või hüpomagneesemia, võivad meksiletiini rütmihäireid esilekutsuvat toimet suurendada. Seetõttu tuleb enne meksiletiiniga ravi alustamist hinnata igal patsiendil elektrolüütide sisaldust. Elektrolüütide tasakaalu häired tuleb enne meksiletiini manustamist korrigeerida ning neid tuleb kogu ravi jooksul jälgida (patsiendist oleneva perioodilisusega).

Südame arütmia patsientide puhul võib probleem olla kofeiinikontsentratsiooni suurenemine, mis tekib samaaegsel manustamisel meksiletiiniga (vt lõik 4.5)

Ravimreaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)

Ravimreaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) viitab sündroomile, mis oma täielikul kujul hõlmab raskeid nahalööbeid, palavikku, lümfadenopaatiat, hepatiiti ning hematoloogilisi kõrvalekaldeid eosinofiiliaga ja atüüpiliste lümfotsüütidega ning võib haarata ka teisi elundeid. Sümptomid tekivad üldjuhul 1...8 nädalat pärast ravimi kasutamise alustamist. Rasket süsteemset avaldumised põhjustavad 10% suremusest. DRESS-sündroomi on esinenud 1:1000 kuni 1:10 000 ravitud patsientidest.

Võimalike põhjustajatena on kindlaks tehtud mitmed ravimid, sealhulgas krambivastased ained, antibiootikumid ja ka meksiletiin. Patsientidel, kellel on teadaolev ülitundlikkus meksiletiini või selle ravimi teiste koostisosade või ükskõik millise paikse anesteetikumi suhtes, on suur DRESS-sündroomi tekkimise risk ning neile ei tohi meksiletiini manustada (vt lõik 4.3).

Epilepsia

Epilepsiaga patsiente tuleb jälgida, sest meksiletiin võib suurendada krampihoogude esinemissagedust.

CYP2D6 polümorfism

CYP2D6 polümorfism võib mõjutada meksiletiini farmakokineetikat (vt lõik 5.2). Patsientidel, kes on CYP2D6 halvasti metaboliseerijad või võtavad CYP2D6 inhibeervaid ravimeid (vt lõik 4.5), võib eeldada suuremat süsteemset ekspositsiooni. Olenemata patsiendi CYP450 polümorfismist tuleb enne annuse suurendamist oodata vähemalt 7 päeva, tagamaks tasakaaluoleku saavutamist ja meksiletiini head talutavust kõigil patsientidel.

Suitsetamine

Suitsetamine mõjutab meksiletiini farmakokineetikat (vt lõik 4.5). Meksiletiini annust võib olla vajalik suurendada, kui patsient hakkab suitsetama, ja vähendada, kui patsient jätab suitsetamise maha.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Torsades de pointes 'i esilekutsuvad antiarütmikumid (Ia, Ic, III klassi antiarütmikumid):

Meksiletiini manustamine samaaegselt *torsades de pointes* 'i esilekutsuvate antiarütmikumidega (Ia klass: kinidiin, prokaiinamiid, disopüramiid, aimaliin; Ic klass: enkainiid, flekainiid, propafenoon, moritsisiin; III klass: amiodaroon, sotalool, ibutiliid, dofetiliid, dronedaroon, vernakalant) suurendab potentsiaalselt surmaga lõppeva *torsades de pointes* 'i tekkimise riski. Meksiletiini samaaegne kasutamine *torsades de pointes* 'i esilekutsuvate arütmiaravimitega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Muud antiarütmikumid (Ib, II, IV klassi antiarütmikumid):

Meksiletiini samaaegne manustamine teistesse klassidesse kuuluvate antiarütmikumidega (Ib klass: lidokaiin, fenütoiin, tokainiid; II klass: propranolool, esmolool, timolool, metoprolol, atenolool, karvedilool, bisoprolol, nebivolool; IV klass: verapamiil, diltiaseem) ei ole südamega seotud kõrvaltoimete riski suurenemise tõttu soovitatav, välja arvatud erandjuhtudel (vt lõik 4.4).

Farmakokineetilised koostoimed

Teiste ravimite toime meksiletiinile

Meksiletiin on maksaensüümidega seotud metabolismiteede substraat; nende ensüümide inhibeerimine või indutseerimine muudab eeldatavalt meksiletiini plasmakontsentratsioone.

CYP1A2 ja CYP2D6 inhibiitorid

Meksiletiini samaaegne manustamine maksaensüümide inhibiitoriga (CYP1A2 inhibiitor: tsiprofloksatsiin, fluvoksamiin, propafenoon; CYP2D6 inhibiitor: propafenoon, kinidiin) suurendab oluliselt meksiletiini kontsentratsiooni ja seega sellega seotud meksiletiini kõrvaltoimete tekkimise riski.

Üheannuselises koostoimete uuringus vähenes meksiletiini kliirens 38% pärast samaaegset manustamist CYP1A2 inhibiitori fluvoksamiiniga.

Seetõttu võib olla ravi ajal CYP1A2 või CYP2D6 inhibiitoriga ja pärast ravi näidustatud lisaks meksiletiini annuse kohandamisele kliiniline ja EKG abil jälgimine.

CYP1A2 ja CYP2D6 indutseerijad

Meksiletiini samaaegne manustamine maksaensüümide indutseerijaga (CYP1A2 indutseerija: omeprasool; CYP2D6 indutseerija: fenütoiin, rifampitsiin) võib suurendada meksiletiini kliirensit ja eritumisaega maksas toimuva metabolismi suurenemise tõttu, mille tulemusena meksiletiini plasmakontsentratsioonid ja poolväärtusaeg vähenevad.

Kliinilises uuringus põhjustas meksiletiini samaaegne manustamine fenütoiiniga meksiletiini kontsentratsiooni olulist langust ($p < 0,003$) suurenenud kliirensi tõttu, mis kajastus tunduvalt lühemas eritumise poolväärtusajas (17,2 kuni 8,4 tundi, $p < 0,02$).

Seetõttu tuleb meksiletiini annust ravi ajal ja pärast ravi ensüümide indutseerijaga kliinilise ravivastuse põhjal kohandada.

Pärast meksiletiini ühekordse suukaudse annuse (167 mg) ja korduvate annuste (83 mg kaks korda ööpäevas 8 päeva jooksul) suukaudset manustamist suureneb suitsetajatel oluliselt meksiletiini kogukliirens (1,3 kuni 1,7 korda) CYP1A2 indutseerimise tõttu, mille tulemusena vähenevad vastavalt eritumise poolväärtusaeg ja ravimi kontsentratsioon. Meksiletiini annust võib olla vajalik suurendada, kui patsient alustab meksiletiinravi ajal suitsetamist, ja vähendada, kui patsient lõpetab suitsetamise.

Meksiletiini toime teistele ravimitele

Meksiletiini ravim-ravim-koostoimete potentsiaal on teadmata. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida, kui neid ravitakse samaaegselt ka teiste ravimitega, pidades eriti silmas kitsa terapeutilise indeksiga ravimeid.

CYP1A2 substraadid

Meksiletiin on CYP1A2 tugev inhibiitor; seetõttu võib meksiletiini samaaegne manustamine ravimitega, mida metaboliseerib CYP1A2 (nagu teofülliin, kofeiin, lidokaiin või tisanidiin) põhjustada selle samaaegselt manustatava ravimi plasmakontsentratsioonide tõusu, mis võib tugevdada või pikendada ravitoimet ja/või kõrvaltoimeid, eriti kui meksiletiini manustatakse koos CYP1A2 substraatidega, millel on kitsas terapeutiline indeks, nt teofülliin või tisanidiiniga.

Jälgida tuleb CYP1A2 substraadi sisaldust veres, eriti meksiletiini annuse muutmisel. Tuleb kaaluda CYP1A2 substraadi annuse vastavat kohandamist.

Kofeiin

Kliinilises uuringus 12 uuringus osalejaga (5 tervet uuringus osalejat ja 7 südame rütmihäiretega patsienti) vähenes kofeiini kliirens 50% pärast meksiletiini manustamist. Kofeiini kontsentratsioonide suurenemine samaaegsel kasutamisel meksiletiiniga võib olla südame rütmihäiretega patsientidele problemaatiline. Seetõttu on soovitatav ravi ajal meksiletiiniga kofeiini tarbimist poole võrra vähendada.

OCT2 substraadid

Orgaaniliste katioonide transporter 2 (OCT2) tagab tähtsa tee katioonsete ühendite omastamiseks neerudes. Meksiletiinil võib olla koostoimeid ravimitega, mida transpordib OCT2 (nagu metformiin ja dofetiliid).

Kui meksiletiini ja teisi OCT2 substraate on vaja kasutada samaaegselt, tuleb jälgida OCT2 substraadi sisaldust veres, eriti meksiletiini annuse muutmisel. Tuleb kaaluda OCT2 substraadi annuse vastavat kohandamist.

Teiste ensüümide ja transporterite substraadid

Meksiletiini potentsiaalseid koostoimeid teiste tähtsamate ensüümide ja transporterite substraatidega ei ole veel hinnatud; meksiletiini samaaegne kasutamine kitsa terapeutilise indeksiga substraadiga, nagu digoksiin, liitium, fenütoiin, teofülliin või varfariin, on praegu vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Meksiletiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Piiratud kliinilised andmed meksiletiini kasutamise kohta rasedatel näitavad, et meksiletiin läbib platsentaarbarjääri ja jõuab looten. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida meksiletiini kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Meksiletiin eritub rinnapiima. Andmed meksiletiini toimest vastsündinutele/imikutele on puudulikud. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine meksiletiiniga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Meksiletiini toimeid inimese fertiilsusele ei ole uuritud. Loomkatsed ei näita meksiletiini kahjulikku toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Meksileitiin mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Pärast meksileitiini manustamist võib tekkida väsimus, segasus, nägemise hägustumine (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Meksileitiiniga ravitud patsientidel kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed on kõhuvalu (12%), unetus (12%) ja vertiigo (8%). Meksileitiiniga ravitud patsientidel esinenud kõige raskemad kõrvaltoimed on DRESS-i sündroom ja rütmihäired (atrioventrikulaarne blokaad, rütmihäired, vatsakeste virvendus).

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed on esitatud allolevas tabelis organsüsteemi klasside ja esinemissageduste järgi, alustades kõige sagedamast kõrvaltoimest, ja on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Väga sagedad ja sagedad kõrvaltoimed on esitatud uuringu MYOMEX andmete põhjal; harvemad kõrvaltoimed on esitatud turuletulekujargsete andmete põhjal. Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Teadmata	Leukopeenia Trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Väga harv	Ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega
	Teadmata	Luupuselaadne sündroom Eksfoliativne dermatiit Stevensi-Johnsoni sündroom
Psühhiaatrilised häired	Väga sage	Unetus
	Sage	Unisus
	Teadmata	Hallutsinatsioonid Segasusseisund
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu Paresteesia Nägemise hägustumine
	Aeg-ajalt	Krambihood Kõnehäired
	Teadmata	Diploopia Düsgeusia
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Vertiigo
Südame häired	Sage	Tahhükardia
	Aeg-ajalt	Bradükardia
	Teadmata	Atrioventrikulaarne blokaad
Vaskulaarsed häired	Sage	Õhetus Hüpotensioon
	Teadmata	Vereringe kollaps Kuumahood
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Teadmata	Kopsufibroos
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhuvalu
	Sage	Iiveldus

	Teadmata	Kõhulahtisus Oksendamine Söögitoru haavandid ja perforatsioon
Maksa ja sapiteede häired	Harv	Kõrvalekalle maksatalitluses
	Väga harv	Ravimitekkeline maksakahjustus Maksahäire Hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Akne
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Jäsemevalu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus Asteenia Ebamugavustunne rinnus Halb enesetunne

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Ägedad üleannustamised 4,4 g meksiletiinvesinikkloriidi allaneelamisega on surmaga lõppenud, kuid pärast ägeda üleannuse ligikaudu 4 g meksiletiinvesinikkloriidi suu kaudu manustamist on esinenud ka ellujäämist.

Meksiletiini üleannustamise sümptomid on muu hulgas neuroloogilised häired (paresteesia, segasus, hallutsinatsioon, krambihoo) ja südame häired (siinusbradükardia, hüpotensioon, kollaps ja äärmuslikel juhtudel südame seiskumine).

Üleannustamise ravi

Ravi on põhiliselt sümptomaatiline. Tõsiste sümptomite korral võib olla vajalik jälgimine haiglas. Kui tekib bradükardia koos hüpotensiooniga, tuleb kasutada intravenooset atropiini. Krambihoo korral tuleb kasutada bensodiasepiine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: südamehaiguste ravi, antiarütmikumid, I ja III klass, IB klassi antiarütmikumid, ATC-kood: C01BB02.

Toimemehhanism

Meksiletiin blokeerib naatriumkanaleid tugevamalt aktsioonipotentsiaali ülemäärase suurenemise korral (kasutamisest sõltuv blokaad) ja/või pikaajalise depolarisatsiooni korral (voltaaž-sõltuv blokaad), mis tekib haigetes kudedes ja mitte füsioloogilise erutatuse tõttu (puhkeoleku või tooniline blokaad). Meksiletiini toime avaldub seega põhiliselt lihaskiududele, mis võimaldavad korduvat

lõdvestumist (näiteks skeletilihased). See leevendab müotoonia sümptomeid, vähendades lihaste jäikust lihaste lõdvestumise hilistumise ja vähendamisega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Meksiletiini efektiivsust ja ohutust mittedüstroofilise müotoonia korral hinnati mitmekeskuselises, topeltpimedas, platseebokontrolliga ristuvuuringus MYOMEX (2 raviperioodi, kumbki 18 päeva) 4-päevase väljauhteperioodiga 13 kaasasündinud müotooniaga patsiendil ja 12 kaasasündinud paramüotooniaga patsiendil. Uuringu üldise populatsiooni vanus oli 20 kuni 66 aastat ja ligikaudu 2/3 patsientidest olid mehed. Uuringusse kaasati patsiendid, kellel esinesid müotoonilised sümptomid, mis hõlmasid vähemalt 2 segmenti ja mis mõjutasid vähemalt 3 igapäevategevust. Patsiendid randomiseeriti ristuvuuringu ülesehituse järgi järjestikku rühmadesse, millel kasutati 2 järgmist raviviisi: a) meksiletiin algannusega 167 mg ööpäevas, mida suurendati 1 nädala jooksul 167 mg kaupa iga 3 päeva järel maksimaalse annuseni 500 mg ööpäevas, või b) platseebo.¹

Kaasasündinud müotoonia ja kaasasündinud paramüotoonia korral oli esmaseks efektiivsuse mõõtarvuks patsientide poolt visuaalsel analoogskaalal (VAS) teatatud jäikuse raskuse skoor. Visuaalne analoogskaala on koostatud absoluutse mõõduna, millel on 100 mm sirge horisontaaljoone otstes näitajad „ei olnud üldse jäikust“ (0) ja „suurim võimalik jäikus“ (100). Põhilised teisesed tulemusnäitajad olid muutused terviseiga seotud elukvaliteedis, mõõdetuna individuaalse neuromuskulaarse elukvaliteedi (*individualised neuromuscular quality of life*, INQoL) skaalal ja toolilt tõusmiseks, tooli ümber kõndimiseks ja uuesti istumiseks vajaliku aja järgi (toolitest). Esmase ja põhiliste teiseste tulemusnäitajate tulemused on kokkuvõtlikult esitatud allpool tabelis.

	Meksiletiin	Platseebo
Esmane analüüs		
Jäikuse skoor (VAS) (mm)		
Uuringus osalejate arv	25	25
Ravieelne VAS mediaanväärtus	71,0	81,0
VAS mediaanväärtus 18. päeval	16,0	78,0
VAS mediaani absoluutne muutus ravieelsega võrreldes	-42,0	2,0
Patsientide osakaal, kellel oli VAS absoluutne muutus ravieelsega võrreldes 18. päeval ≥ 50 mm	12/21 (57,1%)	3/22 (13,6%)
Ravitoime (segamõjude lineaarne mudel)	p < 0,001	
Teisene analüüs		
Toolit test (s)		
Uuringus osalejate arv	25	25
Keskmine (standardhälve) ravieelne väärtus	7,3 (3,5)	
Keskmine (standardhälve) väärtus 18. päeval	5,2 (1,6)	7,5 (4,1)
Keskmine (standardhälve) absoluutne muutus ravieelsega võrreldes	-2,1 (2,9)	0,2 (1,6)
Ravitoime (Wilcoxonit astakmargitest)	p = 0,0007	
Teisene analüüs		
Individuaalne neuromuskulaarne elukvaliteet – üldine elukvaliteet		
Uuringus osalejate arv	25	25
Ravieelne mediaanväärtus	51,1	
Mediaanväärtus 18. päeval	23,3	48,3
Mediaanne absoluutne muutus ravieelsega võrreldes	-25,0	1,1
Ravitoime (lineaarne segamudel)	p < 0,001	
Teisene analüüs		
Efektiivsuse indeks kliinilise üldmulje (<i>Clinical Global Impression</i>, CGI) põhjal		
Uuringus osalejate arv	25	25
CGI efektiivne uurijate hinnangul	22 (91,7%)	5 (20,0%)

¹ Kliinilise uuringu aruanne viitab 200 mg annusele, mis on meksiletiinvesinikkloriidi kogus (vastab 166,62 mg meksiletiinalusele)

CGI efektiivne patsientide hinnangul	23 (92,0%)	6 (24,0%)
Ravitoime (McNemari test)	p < 0,001	
Teisene analüüs		
2 raviperioodi vaheline eelis		
Uuringus osalejate arv	25	25
Eelistatav periood	20 (80,0%)	5 (20,0%)
Ravitoime (binoomtest)	p = 0,0041	
Teisene analüüs		
Kliiniline müotoonia skaala – raskusastme üldskoor		
Uuringus osalejate arv	25	25
Keskmine (standardhälve) ravieelne väärtus	53,8 (10,0)	
Keskmine (standardhälve) väärtus 18. päeval	24,0 (17,1)	47,6 (23,3)
Keskmine (standardhälve) absoluutne muutus ravieelsega võrreldes	-29,8 (16,0)	-6,2 (19,0)
Ravitoime (lineaarne segamudel)	p < 0,001	
Teisene analüüs		
Kliiniline müotoonia skaala – puude üldskoor		
Uuringus osalejate arv	25	25
Keskmine (standardhälve) ravieelne väärtus	7,8 (2,8)	
Keskmine (standardhälve) väärtus 18. päeval	2,7 (2,6)	7,0 (3,8)
Keskmine (standardhälve) absoluutne muutus ravieelsega võrreldes	-5,1 (3,1)	-0,8 (3,4)
Ravitoime (lineaarne segamudel)	p < 0,001	

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Namusclaga läbi viidud uuringute tulemused laste kõikide alarühmade kohta müotooniliste häirete sümptomaatilise ravi näidustuse korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Meksileitiin imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti ja peaaegu täielikult, biosaadavus täiskasvanud uuringus osalejatel on ligikaudu 90%. Maksimaalsed plasmakontsentratsioonid saavutatakse 2 kuni 3 tunni möödumisel suukaudsest manustamisest. Pärast korduvat manustamist meksileitiini märkimisväärset akumulatsiooni ei täheldatud.

Toit meksileitiini imendumise määra või ulatust ei mõjuta. Seega võib meksileitiini võtta koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Meksileitiin jaotub kehas kiiresti; selle jaotusruumala on suur ning on tervetel isikutel 5 kuni 9 l/kg. Meksileitiin seondub nõrgalt plasmavalkudega (55%). Meksileitiin läbib platsentaarbarjääri ja eritub rinnapiima.

Biotransformatsioon

Meksileitiin metaboliseerub peamiselt (90%) maksas, esmane tee on CYP2D6 metabolism, kuigi see on ka CYP1A2 substraat. Metaboolne lagunemine toimub mitme tee kaudu, milleks on aroomaatne ja alifaatne hüdroksüülimine, dealküülimine, deaminatsioon ja N-oksüdatsioon. Mitmed selle tulemusena tekkivad metaboliidid läbivad edasise konjugeerimise glükuroonhappega (metabolismi II etapp); sealhulgas on põhilised metaboliidid p-hüdroksümeksileitiin, hüdroksü-metüülmeksileitiin ja N-hüdroksümeksileitiin.

CYP2D6 fenotüübi mõju meksileitiini metabolismile on ulatuslikult uuritud. Meksileitiini farmakokineetikale on iseloomulik oluliselt väiksem kogu- ja neerukliirens halbadel

metaboliseerijatel, mille tulemuseks on pikem eliminatsiooni poolväärtusaeg, suurem kontsentratsioon ja väiksem jaotusruumala ulatuslike metaboliseerijatega võrreldes.

Ligikaudu 10% eritub neerude kaudu muutumatul kujul.

Eritumine

Meksileitiin eritub inimestel aeglaselt (keskmise eliminatsiooni poolväärtusajaga 10 tundi, vahemikus 5 kuni 15 tundi).

Meksileitiin eritub põhiliselt neerude kaudu (90% annusest, sellest 10% meksileitiinina muutumatul kujul).

Meksileitiini eritumine võib suureneda kui uriini pH on happeline, võrreldes normaalse või aluselise pH-ga. Kliinilises uuringus eritus 51% meksileitiini annusest neerude kaudu, kui uriini pH oli 5, võrreldes 10%-ga normaalse pH korral. Uriini pH muutused ei mõjuta eeldatavalt efektiivsust ega ohutust.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Meksileitiini annuse ja plasmakontsentratsiooni suhe oli lineaarne annusevahemikus 83 kuni 500 mg.

Patsientide erirühmad

CYP2D6 polümorfism

Meksileitiini farmakokineetikat mõjutab CYP2D6 polümorfism. Isikutel, kes on CYP2D6 halvad metaboliseerijad, on meksileitiini kontsentratsioonid suuremad kui CYP2D6 keskmistel, ulatuslikel (s.t normaalsetel) või ülikiiretel metaboliseerijatel. Erinevat etnilist päritolu populatsioonide osakaalud neis eri klassides on esitatud allolevas tabelis.

Etniline päritolu	Halvad metaboliseerijad (PM)	Keskmsed metaboliseerijad (IM)	Ülikiired metaboliseerijad(UM)
Europiidne	Kuni 10%	1...2%	Kuni 10%
Aafriklane	Kuni 10%	–	Kuni 5%
Asiaat	Kuni 5%	Üle 50%	Kuni 2%

Kaal

Populatsiooni farmakokineetika analüüsides leiti, et kehakaal mõjutab meksileitiini farmakokineetikat.

Vanus

Vanus meksileitiini kontsentratsiooni täiskasvanutel kliiniliselt oluliselt ei mõjuta.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, reproduktiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Põhilised rottidel ja/või koertel täheldatud toimed olid oksendamine, kõhulahtisus, treemor, ataksia, krambid ja tahhükardia. Neid uuringuid ei viidud aga läbi kaasaja nõuete kohaselt ja seega on nende kliiniline olulisus ebaselge.

Rottidega läbi viidud kartsinogeense potentsiaali uuringud olid negatiivsed, kuid neid ei viidud läbi kaasaja nõuete kohaselt ning seega on nende kliiniline olulisus ebaselge. Negatiivne genotoksilisuse potentsiaal ei osuta meksileitiinravi kartsinogeense riski suurenemisele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

maisitärklis
kolloidne veevaba ränidioksiid
magneesiumstearaat

Kapsli kest

hüdraatunud raud(III)oksiid (E 172)
titaandioksiid (E 171)
želatiin

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Namuscla 167 mg kapslid on pakitud alumiinium/PVC/PVDC blistritesse, karbis on 30, 50, 100 või 200 kapslit.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1325/001 – 004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18.12.2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09.08.2023

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Riski minimeerimise lisameetmed

Enne Namuscla turuletoomist liikmesriikides peab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kokku leppima koolitusprogrammi sisus ja vormis, sh infokandjates, levitamise laadis ja muudes programmi aspektides.

Et hoida ära ja/või minimeerida südame rütmihäirete olulisi tuvastatud riske düstroofilise müotooniaga patsientidel (mittesihipärane kasutamine) ja Namuscla kliirensi vähenemist, mis põhjustab maksakahjustusega patsientidel kõrvaltoimete riski, peab müügiloa hoidja tagama, et igas liikmesriigis, kus Namusclat turustatakse, varustatakse kõik tervishoiutöötajad ja patsiendid vastavalt järgmisega:

- Koolitusjuhend tervishoiutöötajatele;
- Patsiendi hoiatuskaart

Koolitusjuhend tervishoiutöötajatele, mida tuleb enne Namuscla väljakirjutamist alati lugeda koos ravimi omaduste kokkuvõttega, peab sisaldama järgmisi olulisemaid elemente:

- Teave südame rütmihäirete riski kohta Namusclat kasutavatel patsientidel;
- Juhised, kuidas tuvastada (ja välistada) patsiendid, kellel on Namuscla-raviga seoses suurem rütmihäirete tekke risk;
- Vastunäidustused Namuscla kasutamisele, mis võivad suurendada rütmihäirete tekke tõenäosust;
- Enne ravi alustamist peavad tervishoiutöötajad tegema kõigile patsientidele üksikasjaliku ja hoolika südametöö hindamise, et määrata kindlaks Namuscla kardialne talutavus. Südame hindamine on soovitatav ka kohe pärast Namuscla-ravi alustamist (nt 48 tunni jooksul).
- Kogu ravi vältel Namusclaga:
 - Ilma südametöö kõrvalekalleteta patsientidel tuleb perioodiliselt (iga 2 aasta tagant või vajadusel sagedamini) teha elektrokardiogramm (EKG);
 - Südametöö kõrvalekalletega patsientidel ning neil, kellel selliste kõrvalekallete teke on tõenäoline, tuleb enne ja pärast annuse suurendamist teha üksikasjalik südametöö hindamine, sh EKG. Säilitusravi ajal on soovitatav vähemalt kord aastas või sagedamini, kui seda peetakse vajalikuks südame rutiinse hindamise raames, teostada üksikasjalik südame hindamine, sealhulgas EKG, 24-48-tunnine Holter-monitooring ja ehhokardiograafia.
- Namuscla għandu jitwaqqaf immedjatament jekk il-pazjent jiżviluppa anormalitajiet kardijaċi, ma jkunx qed jirrispondi għal jew jibbenifika fit-trattament fit-tul b’Namuscla;
- Namuscla-ravi tuleb kohe lõpetada, kui patsiendil tekivad südametöö kõrvalekalded, kui ravivastust ei ole või ta ei saa kasu pikaajalisest ravist Namusclaga.
- Rõhutada tulebe Namuscla kliirensi vähenemise riski maksakahjustusega patsientidel ning anda juhised, kuidas ravida neid patsiente, et seda vältida, tagades Namuscla hoolika tiitrimise patsientidel, kellel on kerge või keskmine maksakahjustus (suurendades annust pärast vähemalt 2 nädala pikkust ravi). Namusclat ei tohi kasutada raske maksakahjustusega patsientidel.
- Tervishoiutöötajad peavad patsiente nõustama järgmise osas:
 - Südame rütmihäirete risk (teavitada rütmihäirete sümptomitest, soovitada patsientidel nende sümptomite ilmnemisel kohe pöörduda tervishoiutöötaja poole või erakorralise meditsiini osakonda);
 - Namuscla kliirensi vähenemise risk maksakahjustusega patsientidel (nõustada patsiente tervishoiutöötajat teavitama, kui neil on mõni maksafunktsiooni häire);
- Kõrvaltoimetest teatamine Namusclat kasutavatel patsientidel.

Patsiendi hoiatuskaart (rahakoti vahele), mille annab välja ravimit väljakirjutav spetsialist ja mida tuleb lugeda koos patsiendi infolehega, peab sisaldama järgmist olulist teavet:

- Patsiendid peavad kaarti alati kaasas kandma ning näitama seda arstivisiitidel kõikidele tervishoiutöötajatele peale väljakirjutanud arsti (nt EMO töötajatele);
- Väljad patsiendi ja raviarsti kontaktandmete ja Namuscla-ravi alguskuupäeva sisestamiseks;
- Patsienti tuleb teavitada, et enne Namuscla-ravi alustamist ja ravi jooksul peavad tervishoiutöötajad teostama üksikasjalikke ja hoolikaid südametöö hindamisi;
- Patsiendid peavad Namuscla-ravi ajal tervishoiutöötajaid teavitama kõigist võetavatest ravimitest ja enne uute ravimite võtmise alustamist;
- Teave südame rütmihäirete sümptomitest, mis võivad olla eluohtlikud, ja millal patsiendid peavad pöörduma tervishoiutöötajate poole.
- Patsiendid ei tohi võtta rohkem kui 3 kapslit Namusclat ööpäevas ega annuse vahelejäämise korral võetavat annust kahekordistada.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Namuscla 167 mg kõvakapslid
meksiletiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kõvakapsel sisaldab meksiletiinvesinikkloriidi koguses, mis vastab 166,62 mg meksiletiinile

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 kõvakapslit
50 kõvakapslit
100 kõvakapslit
200 kõvakapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte
Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.
Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Namuscla 167

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTRID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Namuscla 167 mg kapslid
meksiletiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lupin Europe GmbH

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Namuscla 167 mg kõvakapslid meksiletiin

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Koos Namusclaga antakse välja **hoiatuskaart**, mis meenutab teile ja meditsiinipersonalile südame rütmihäirete riski. **Lugege hoiatuskaarti koos selle infolehega ning kandke seda alati endaga kaasas.**

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Namuscla ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Namuscla võtmist
3. Kuidas Namusclat võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Namusclat säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Namuscla ja milleks seda kasutatakse

Namuscla on ravim, mis sisaldab toimeainena meksiletiini.

Namusclat kasutatakse müotoonia sümptomite (kui lihased lõdvestuvad pärast kasutamist aeglaselt ja raskusega) raviks lihaste funktsiooni kahjustavatest geenidefektidest põhjustatud mittedüstroofiliste müotooniliste häiretega täiskasvanutel. Namuscla leevendab lihasejäikuse sümptomeid ja võimaldab patsiendil teha igapäevaseid toimetusi.

2. Mida on vaja teada enne Namuscla võtmist

Ärge võtke Namusclat

- kui olete meksiletiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline
- kui olete ükskõik millise paikse anesteetikumi suhtes allergiline
- kui teil on olnud südameinfarkt
- kui teie süda ei tööta piisavalt hästi
- kui teil on südamehaigus, mille tõttu süda lööb ebakorrapäraselt
- kui teie süda lööb liiga kiiresti
- kui teie südame veresooned on kahjustatud
- kui kasutate teatavaid südame rütmihäirete ravimeid (vt „Muud ravimid ja Namuscla“)
- kui kasutate teatavaid kitsa terapeutilise laiustega ravimeid (vt „Muud ravimid ja Namuscla“).

Kui te pole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Namuscla võtmist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil on:

- südamehäired
- maksahäired

- neeruhäired
- vere madal või kõrge kaaliumisisaldus
- vere madal magneesiumisisaldus
- epilepsia

Südamefunktsioon

Enne ravi alustamist Namusclaga tehakse teile südame töö uuringud, sh EKG (elektrokardiogramm). Neid uuringuid tehakse regulaarselt ka ravi ajal Namusclaga ning enne ja pärast Namuscla annuse muutmist. Nende uuringute sagedus sõltub teie südame funktsioonist.

Kui teie või teie arst avastate südame rütmihäired või ükskõik millise lõigus „Ärge võtke Namusclat“ loetletud seisundi, lõpetab arst teie ravi Namusclaga.

Kui märkate oma südamerütmis muutusi (süda lööb kiiremini või aeglasemalt), kui tunnete rinnus südamepekslemist või valu, kui teil on hingamisraskusi, kui tunnete pearinglust, kui higistate või kui minestate, peate kohe pöörduma erakorralise meditsiiniabi osakonda.

Teatud patsientidel on veres kõrgem Namuscla tase, sest nende maks lagundab seda aeglasemalt ning nende annust võib olla vaja vastavalt kohandada.

Enne ravi alustamist ja ravi ajal Namusclaga võib arst mõõta kaaliumi- ja magneesiumisisaldust teie veres.

Ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS)

Kui te olete meksiletiini või selle ravimi mis tahes koostisosade või ükskõik millise paikse anesteetikumi suhtes ülitundlik, ärge võtke Namusclat, vaid võtke kohe ühendust oma arstiga. Ülitundlikkuse ja DRESS-i sündroomi sümptomid on palavik, nahalööve ning villid, samuti näo ja lümfiteede turse.

Lapsed ja noorukid

Namusclat ei tohi kasutada alla 18 aasta vanustel lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Namuscla

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Ärge võtke Namusclat koos teatavate südame rütmihäirete ravimitega (kinidiin, prokaiinamiid, disopüramiid, aimaliin, enkainiid, flekainiid, propafenoon, moritsisiin, amiodaroon, sotalool, ibutiliid, dofetiliid, dronedaroon, vernakalant). Vt lõik „Ärge võtke Namusclat“. Namuscla võtmine koos ükskõik millisega neist ravimite suurendab tõsise südame rütmihäire (*torsades de pointes*) tekkimise riski.

Ärge võtke Namusclat koos teatud nn kitsa terapeutilise ulatusega ravimitega (need on ravimid, mille puhul väike erinevus annuses või veres olevas kontsentratsioonis võib mõjutada ravimi toimet või kõrvaltoimeid). Nende ravimiteks on näiteks digoksiin (südameprobleemide korral), liitium (meeleolu stabiliseerija), fenütoiin (epilepsia raviks), teofülliin (astma vastu) ja varfariin (verehüüvete vastu).

Öelge oma arstile või apteekrile, kui võtatamõnd järgmistest ravimite, sest need võivad mõjutada Namuscla toimet või Namuscla võib mõjutada nende toimet:

- südamehäirete ravimeid (lidokaiin, tokainiid, propranolool, esmolool, metoprolool, atenolool, karvedilool, bisoprolool, nebivolool, verapamiil, diltiaseem),
- ja teatavaid teisi ravimeid:
 - timolool silma siserõhu tõusu (glaukoom) raviks,
 - teatavad antibiootikumid (tsiprofloksatsiin, rifampitsiin),
 - teatavad antidepressandid (fluvoksamiin),
 - tisanidiin (kasutatakse lihaste lõdvestamiseks),
 - metformiin (kasutatakse diabeedi raviks),

- omeprasool (maohaavandi ja maohappe refluksi raviks).

Suitsetamine ja Namuscla

Õelge oma arstile või apteekrile, kui alustate suitsetamist või lõpetate suitsetamise Namuscla võtmise ajal, sest suitsetamine mõjutab Namuscla taset veres ning teie annust võib olla vaja vastavalt kohandada.

Namuscla koos joogiga

Ravi ajal meksiletiiniga on soovitatav kofeiini tarbimist poole võrra vähendada, sest see ravim võib suurendada kofeiini sisaldust teie veres.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Kui rasestute Namuscla võtmise ajal, võtke kohe ühendust oma arstiga, sest parem on Namusclat raseduse ajal mitte võtta.

Meksiletiin eritub rinnapiima. Pidage selle üle nõu oma arstiga ja otsustage koos, kas lõpetada rinnaga toitmine või katkestada/lõpetada ravi meksiletiiniga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Namuscla võib harvadel juhtudel põhjustada väsimust, segasust, nägemise hägustumist: kui teil esineb neid toimeid, siis ärge juhtige autot, ärge sõitke jalgrattaga ega kasutage masinaid.

3. Kuidas Namusclat võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav algannus on 1 kapsel ööpäevas. Arst suurendab seda annust järk-järgult olenevalt sellest, kui hästi ravim toimib. Säilitusannus on 1 kuni 3 kapslit ööpäevas, mida võetakse päeva jooksul ühtlaste vahedega vajaduse järgi.

Ärge võtke rohkem kui 3 kapslit ööpäevas.

Teie arst võib regulaarselt hinnata ka teie ravi, et olla kindel, kas Namuscla on teile jätkuvalt parim ravim.

Manustamisviis

Namuscla on suukaudseks kasutamiseks.

Neelake kapsel tervelt alla klaasitäie veega seistes või istudes. Kõhuvalu vältimiseks võite võtta Namusclat söögi ajal (vt lõik „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Kui te võtate Namusclat rohkem kui ette nähtud

Kui võtate Namusclat soovitatud annusest rohkem, võtke ühendust oma arstiga. See võib teie tervist väga kahjustada. Teie või teie kaaslane peate võtma kohe ühendust arstiga, kui teil esineb kätel ja jalgadel kipitustunnet, kui te ei saa selgelt mõelda või keskenduda, kui tekivad hallutsinatsioonid, krambid, kui tunnete, et süda lööb aeglasemalt, kui tunnete pearinglust või tekib minestustunne, kui tekib kollaps või kui teie süda seiskub.

Kui te unustate Namusclat võtta

Kui olete annuse unustanud, ärge võtke kahekordset annust, vaid võtke järgmine annus tavalisel ajal.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed on:

Kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest, võtke **viivitamatult** ühendust oma arstiga või minge lähimasse erakorralise meditsiini osakonda:

- Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS): raske allergiline reaktsioon nahalööbega, mis väljendub sageli villide ja haavanditena suus, silmades ning mujal limaskestadel. See on väga harv kõrvaltoime, mis võib esineda kuni 1 inimesel 10 000-st;
- DRESS-i sündroom villidega nahal, halva enesetunde ja palavikuga. See on väga harv kõrvaltoime, mis võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st;
- arütmia ja teised südame rütmihäired (atrioventrikulaarne blokaad, südame suur löögisagedus, vatsakeste virvendusarütmia). Need on sagedad kõrvaltoimed, mis võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st, sümptomeid ja muud teavet vt lõigust „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“;
- raske allergia meksiletiini suhtes (sümptomitega nagu raske lööve koos palavikuga); see on väga harv kõrvaltoime, võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st.

Muud tekkida võivad kõrvaltoimed:

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- kõhuvalu
- unetus (unehäired)

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- unisus
- peavalu
- käte ja jalgade kipitustunne
- nägemise hägustumine
- vertiigo (tasakaalutuse tunne)
- südamegevuse kiirenemine
- õhetus
- madal vererõhk (mis võib põhjustada pearinglust ja minestustunnet)
- iiveldus
- akne
- valu kätes ja jalgades
- väsimus
- nõrkus
- ebamugavustunne rinnus
- halb enesetunne (üldine ebamugavus ja haiglane enesetunne)

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- krambid (krampihood)
- kõnehäired
- südamegevuse aeglustumine

Harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- maksa funktsioonihäire (nähtav vereanalüüsis)

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):

- maksakahjustus, sealhulgas põletik (hepatiit)

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- vere valgeliblede või trombotsüütide arvu vähenemine
- luupuse sündroom (immuunsüsteemi haigus)
- naha punetus ja ketendus

- hallutsinatsioonid (olematute asjade nägemine või kuulmine)
- mööduv segasus (ajutine suutmatus selgelt mõelda või keskenduda)
- kahelinägemine
- maitsetunde muutus
- kollaps
- kuumahood
- kopsufibroos (kopsuhaigus)
- kõhulahtisus
- oksendamine
- söögitoru kahjustus

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise **teavitada riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Namusclat säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Namuscla sisaldab

Üks kõvakapsel sisaldab:

- meksiletiinvesinikkloriid, mis vastab 166,62 mg meksiletiinile (toimeaine)
- Teised koostisained (maisitärklis, kolloidne veevaba ränidioksiid, magneesiumstearaat, želatiin, hüdraatunud raud(III)oksiid [E 172], titaandioksiid [E 171]).

Kuidas Namuscla välja näeb ja pakendi sisu

Namuscla kõvakapslid (kapslid) on valge pulbriga täidetud punakad kõvad želatiinkapslid.

Namuscla 167 mg kõvakapslid on saadaval blistritena; karbis on 30, 50, 100 või 200 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu>.