

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Namuscla 167 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži meksiletin hidroklorid koji odgovara 166,62 mg meksiletina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula (kapsula).

Kapsule Namuscla su ružičasto-tamnocrveno obojene tvrde želatinske kapsule (veličina 20 mm) s bijelim praškom.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Namuscla je indicirana za simptomatsko liječenje miotonije u odraslih bolesnika s nedistrofičnim poremećajima miotonije.

4.2 Doziranje i način primjene

Prije početka liječenja meksiletinom

- Prije početka liječenja meksiletinom, kardiolog treba provesti detaljni kardiološki pregled, a tijekom cjelokupnog liječenja meksiletinom potrebno je nastaviti kardiološki nadzor i prilagoditi ga stanju srca bolesnika (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).
- Prije početka terapije meksiletinom u svakog bolesnika, potrebno je obaviti procjenu elektrolita, a svaki poremećaj ravnoteže elektrolita treba ispraviti prije primjene meksiletina (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Preporučena početna doza meksiletina je 167 mg dnevno (1 kapsula dnevno). Nakon najmanje 1 tjedna liječenja, na osnovi kliničkog odgovora, dnevna doza može se povećati na 333 mg dnevno (2 kapsule dnevno). Nakon najmanje još 1 tjedna liječenja, na osnovi kliničkog odgovora, doza se može dodatno povećati na 500 mg dnevno (3 kapsule dnevno).

Terapija održavanja je između 167 mg – 500 mg dnevno (1 do 3 kapsule dnevno), prema intenzitetu simptoma i kliničkom odgovoru, koje se redovito uzimaju kroz cijeli dan prema potrebi.

Doza ne smije prijeći 500 mg/dan. Potrebno je ponoviti redovnu procjenu: prekinuti dugotrajno liječenje kod bolesnika bez odgovora na liječenje ili koji nemaju koristi od liječenja.

U slučaju modifikacije doze meksiletina, ili ako se lijekovi koji mogu utjecati na provodljivost srca daju istovremeno s meksiletinom, bolesnike treba pažljivo nadzirati EKG-om (pogotovo bolesnike s anomalijama provodljivosti) (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5).

Starije osobe

Iskustvo s meksiletinom u bolesnika s poremećajima miotonije u dobi od ≥ 65 godina je ograničeno. Na osnovi farmakokinetičkih svojstava meksiletina, nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od 65 godina i više.

Oštećenje funkcije jetre

Meksiletin treba oprezno primjenjivati u bolesnika s blagim (Child-Pugh indeks: 5 – 6) ili umjerenim (Child-Pugh indeks: 7 – 9) oštećenjem funkcije jetre. Kod tih bolesnika se preporuča da se doza povećava tek nakon najmanje 2 tjedna liječenja.

Iskustvo s meksiletinom u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre je ograničeno. Stoga se meksiletin ne smije koristiti u ovoj populaciji bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Smatra se da nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Iskustvo s meksiletinom u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega je ograničeno. Zato se primjena meksiletina ne preporuča za ovu populaciju bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost meksiletina u djece i adolescenata u dobi od 0 do ispod 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralno.

Cijele kapsule treba progutati s vodom, izbjegavajući polegnuti položaj. U slučaju probavne netolerancije, kapsule treba uzimati uz jelo.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Preosjetljivost na bilo koji lokalni anestetik.
- Ventrikularna tahiaritmija.
- Potpuna blokada srca (tj. atrioventrikularna blokada trećeg stupnja) ili bilo koja blokada srca koja se može razviti u potpunu blokadu (atrioventrikularni blok prvog stupnja s izrazito produljenim PR intervalom (≥ 240 ms) i/ili širokim QRS kompleksom (≥ 120 ms), atrioventrikularni blok drugog stupnja, blok grane snopa, bifascikularni ili trifascikularni blok).
- Infarkt miokarda (akutni ili prošli) ili abnormalni Q-valovi.
- Simptomatska bolest koronarnih arterija.
- Zatajenje srca s ejekcijskom frakcijom srednjeg raspona (40-49 %) i smanjenom ejekcijskom frakcijom (< 40 %).
- Atrijska tahiaritmija, fibrilacija ili lepršanje.
- Disfunkcija sinusnog čvora (uključujući stopu sinua < 50 bpm).
- Istodobna primjena s lijekovima koji izazivaju torsades de pointes (vidjeti dio 4.5).
- Istodobna primjena s lijekovima uskog terapijskog indeksa (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kardijalni aritmogeni učinci

Meksiletin može izazvati aritmiju ili naglasiti prethodno prisutnu aritmiju, dijagnosticiranu ili nedijagnosticiranu (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5).

Prije početka terapije meksiletinom, kardiolog treba provesti detaljnu i pomnu kardijalnu procjenu (EKG, 24–48 sati praćenja Holterom i ehokardiografija) kod svih bolesnika, kako bi se utvrdila kardijalna podnošljivost meksiletina. Kardijalna procjena se preporučuje kratko nakon početka liječenja (npr. unutar 48 sati).

Tijekom cijelog liječenja meksiletinom i vezano uz izmjene doze, treba prilagoditi kardijalno praćenje bolesnika prema stanju srca bolesnika:

- U bolesnika bez srčanih anomalija, preporuča se obaviti redovito EKG praćenje (svake 2 godine ili češće ako se smatra nužnim). U bolesnika s kardijalnim anomalijama i u bolesnika koji su im skloni, prije i nakon svakog povećanja doze treba obaviti detaljnu kardijalnu procjenu, uključujući EKG.
- Tijekom terapije održavanja, najmanje jednom godišnje ili po potrebi češće u sklopu uobičajene kardijalne procjene, preporuča se detaljna kardijalna procjena uključujući EKG, 24–48-satno praćenje Holterom i ehokardiografija.

Bolesnike treba informirati o nastupu simptoma aritmija (nesvjestica, palpitacije, bol u prsištu, nedostatak zraka, ošamućenost, lipotimija i sinkopa) i treba im savjetovati da se odmah jave u hitnu medicinsku službu u slučaju bilo kakvih simptoma aritmija.

Za srčane poremećaje koji nisu navedeni u dijelu 4.3, korist antimiotoničkih učinaka meksiletina treba usporediti s rizikom od srčanih komplikacija od slučaja do slučaja.

Primjenu meksiletina treba odmah prekinuti u slučaju anomalija provodljivosti srca ili otkrivanja bilo koje kontraindikacije navedene u dijelu 4.3.

Neravnoteža elektrolita poput hipokalemije, hiperkalemije ili hipomagnezemije može povećati proaritmичne učinke meksiletina. Zato procjenu elektrolita za svakog bolesnika treba obaviti prije početka terapije meksiletinom. Neravnotežu elektrolita treba ispraviti prije primjene meksiletina i pratiti tijekom cijelog liječenja (s učestalošću koja se prilagođava za svakog pojedinog bolesnika).

Povećane koncentracije kofeina pri istodobnoj primjeni meksiletina mogu biti zabrinjavajuće u bolesnika sa srčanom aritmijom. (vidjeti dio 4.5).

Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

DRESS se odnosi na sindrom koji u svojem cjelovitom obliku sadrži teške kožne erupcije, vrućicu, limfadenopatiju, hepatitis, hematološke anomalije s eozinofilijom i atipičnim limfocitima i može zahvatiti druge organe. Simptomi se obično pojavljuju 1–8 tjedana nakon izlaganja lijeku. Teške sistemske manifestacije odgovorne su za stopu smrtnosti od 10 %. Incidencija DRESS-a prijavljena je za 1:1 000 do 1:10 000 liječenih bolesnika.

Nekoliko lijekova uključujući antikonvulzivne lijekove, antibiotike i meksiletin prepoznati su kao mogući uzročnici. Bolesnici s poznatom preosjetljivošću na meksiletin i bilo koji drugi sastojak ovog lijeka ili na bilo koji lokalni anestetik, izloženi su visokoj stopi rizika od razvoja DRESS-a i ne smiju primati meksiletin (vidjeti dio 4.3).

Epilepsija

Epileptične bolesnike treba nadzirati jer meksiletin može povećati učestalost epizoda napadaja.

Polimorfizam CYP2D6

Polimorfizam CYP2D6 može utjecati na farmakokinetiku meksiletina (vidjeti dio 5.2). Očekuje se viša sistemska izloženost u bolesnika sa sporim metabolizmom CYP2D6 ili onih koji uzimaju lijekove koji inhibiraju djelovanje CYP2D6 (vidjeti dio 4.5). Razdoblje od najmanje 7 dana prije povećanja doze mora se poštivati, kako bi se osiguralo postizanje stanja dinamičke ravnoteže i dobra podnošljivost meksiletina kod svih bolesnika, neovisno o polimorfizmu CYP450.

Pušenje

Pušenje utječe na farmakokinetiku meksiletina (vidjeti dio 4.5). Dozu meksiletina možda će trebati povećati ako bolesnik počne pušiti, a smanjiti ako bolesnik prekine s pušenjem.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Farmakodinamičke interakcije

Antiaritmici koji izazivaju torsades de pointes (antiaritmici skupine Ia, Ic, III):

Istodobna primjena meksiletina i antiaritmika koji izazivaju torsades de pointes (*skupina Ia*: kinidin, prokainamid, dizopiramid, ajmalin; *skupina Ic*: enkainid, flekainid, propafenon, moricizin; *skupina III*: amiodaron, sotalol, ibutilid, dofetilid, dronedaron, vernakalant) povećava rizik od potencijalno smrtonosne aritmije torsades de pointes. Istodobna primjena meksiletina i antiaritmičnih lijekova koji izazivaju torsades de pointes je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Ostali antiaritmici (antiaritmici skupine Ib, II, IV):

Istodobna primjena meksiletina s antiaritmici ostalih skupina (*skupina Ib*: lidokain, fenitoin, tokainid; *skupina II*: propranolol, esmolol, timolol, metoprolol, atenolol, karvedilol, bisoprolol, nebivolol; *skupina IV*: verapamil, diltiazem) se ne preporuča, osim iznimno, zbog povećanog rizika od srčanih nuspojava (vidjeti dio 4.4).

Farmakokinetičke interakcije

Učinak drugih lijekova na meksiletin

Meksiletin je supstrat metaboličkih puteva koji uključuju jetrene enzime; očekuje se da inhibicija ili indukcija tih enzima mijenja koncentracije meksiletina u plazmi.

Inhibitori CYP1A2 i CYP2D6

Istodobna primjena meksiletina s inhibitorima jetrenih enzima (inhibitor CYP1A2: ciprofloksacin, fluvoksamin, propafenon; inhibitor CYP2D6: propafenon, kinidin) značajno povećava izloženost meksiletinu i sam time povezane rizike od nuspojava meksiletina.

U ispitivanju interakcije s jednom dozom, klirens meksiletina smanjen je za 38 % nakon istodobne primjene fluvoksamina, inhibitora CYP1A2.

Stoga kliničko i EKG praćenje, kao i prilagodba doze meksiletina, mogu biti indicirani tijekom i nakon liječenja inhibitorom CYP1A2 ili CYP2D6.

Induktori CYP1A2 i CYP2D6

Istodobna primjena meksiletina s induktorom jetrenih enzima (induktor CYP1A2: omeprazol; induktor CYP2D6: fenitoin, rifampicin) može povećati klirens i brzinu eliminacije meksiletina zbog povećanja jetrenog metabolizma, uzrokujući sniženja koncentracija u plazmi i skraćivanje poluvijeka meksiletina.

U kliničkom ispitivanju, istodobna primjena meksiletina i fenitoina uzrokovala je značajno smanjenu izloženost meksiletinu ($p < 0,003$) zbog višeg klirensa, što se odrazilo u značajno kraćem poluvijeku eliminacije (17,2 do 8,4 sata, $p < 0,02$).

Zato, na osnovi kliničkog odgovora, dozu meksiletina treba prilagođavati tijekom i nakon liječenja induktorom enzima.

Nakon peroralne primjene jedne (167 mg) i višestrukih (83 mg dvaput dnevno tijekom 8 dana) doza meksiletina, ukupni klirens meksiletina značajno se povećao kod pušača (1,3 do 1,7 puta), zbog indukcije CYP1A2, što je uzrokovalo odgovarajuće skraćivanje poluvijeka eliminacije i smanjenje izloženosti lijeku. Dozu meksiletina možda će trebati povećati ako bolesnik počne pušiti tijekom liječenja meksiletinom, a smanjiti ako bolesnik prekine s pušenjem.

Učinak meksiletina na druge lijekove

Potencijal meksiletina da uzrokuje interakcije između lijekova nije poznat. Bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati ako se istodobno liječe drugim lijekovima, naročito ako se radi o lijekovima s uskim terapijskim indeksom.

Supstrati CYP1A2

Meksiletin je snažan inhibitor CYP1A2; stoga se istodobna primjena meksiletina s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP1A2 (poput teofilina, kofeina, lidokaina ili tizanidina) može povezati s povišenjem koncentracija istodobno primjenjivanih lijekova u plazmi, što bi moglo povećati ili

produljiti terapijsku djelotvornost i/ili nuspojave, naročito ako se meksiletin daje istodobno sa supstratima CYP1A2 s uskim terapijskim indeksom, npr. teofilinom i tizanidinom. Treba nadzirati razine supstrata CYP1A2 u krvi, osobito kod promjene doze meksiletina. Treba razmotriti odgovarajuću prilagodbu doze supstrata CYP1A2.

Kofein

U kliničkom ispitivanju na 12 ispitanika (5 zdravih ispitanika i 7 bolesnika sa srčanim aritmijama), klirens kofeina smanjio se za 50 % nakon primjene meksiletina. Povećane koncentracije kofeina koje se pojavljuju kod istodobne primjene meksiletina mogu biti zabrinjavajuće u slučaju bolesnika sa srčanom aritmijom. Stoga se tijekom terapije meksiletinom preporuča smanjiti unos kofeina.

Supstrati OCT2

Transporter organskih kationa 2 (OCT2) omogućuje važan put za unos kationskih spojeva u bubregu. Meksiletin može imati interakcije s lijekovima koji se prenose pomoću OCT2 (poput metformina i dofetilida).

Ako se meksiletin i drugi supstrati OCT2 primjenjuju istodobno, treba nadzirati razine supstrata OCT2 u krvi, osobito kod promjene doze meksiletina. Treba razmotriti odgovarajuću prilagodbu doze supstrata OCT2.

Supstrati ostalih enzima i transportera

Potencijalne interakcije između meksiletina i supstrata drugih uobičajenih enzima i transportera još nisu procijenjene; trenutno je kontraindicirana primjena meksiletina s bilo kojim supstratom s uskim terapijskim indeksom poput digoksina, litija, fenitoina, teofilina ili varfarina (vidjeti dio 4.3).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje ili su ograničeni podaci o primjeni meksiletina u trudnica. Ograničeni klinički podaci o primjeni meksiletina u trudnica pokazuju da meksiletin prolazi u placentu i dostiže do ploda. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak što se tiče reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Kao mjeru predostrožnosti preporuča se izbjegavati primjenu meksiletina tijekom trudnoće.

Dojenje

Meksiletin se izlučuje u majčino mlijeko čovjeka. Nema dostatnih podataka o učincima meksiletina na novorođenčad/dojenčad. Potrebno je odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti/ustegnuti terapija meksiletinom, uzimajući pritom u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

Plodnost

Učinci meksiletina na plodnost u ljudi nisu ispitivani. Ispitivanja meksiletina na životinjama ne ukazuju na štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Meksiletin može imati manji utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nakon primjene meksiletina može se pojaviti umor, smetenost, zamućen vid (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljivane nuspojave u bolesnika liječenih meksiletinom su bol u području abdomena (12 %), nesanica (12 %) i vrtoglavica (8 %).

Najozbiljnije prijavljene nuspojave u bolesnika liječenih meksiletinom su DRESS i aritmija (atrioventrikularni blok, aritmija, fibrilacija klijetki).

Tablični popis nuspojava

Nuspojave u tablici u nastavku prikazane su prema klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti, tako da su prvo navedene najčešće reakcije, sa sljedećim smjernicama: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Vrlo česte i česte nuspojave izvedene su iz podataka iz ispitivanja MYOMEX; manje česte nuspojave izvedene su iz podataka nakon stavljanja lijeka u promet. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su poredane prema padajućoj ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Nepoznato	Leukopenija Trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	Vrlo rijetko	Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima
	Nepoznato	Sindrom nalik lupusu, ekfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom
Psihijatrijski poremećaji	Vrlo često	Nesanica
	Često	Somnolencija
	Nepoznato	Halucinacije, stanje smetenosti
Poremećaji živčanog sustava	Često	Glavobolja Parestezija Zamućen vid
	Manje često	Napadaji Poremećaji govora
	Nepoznato	Diplopija Dizgeuzija
Poremećaji uha i labirinta	Često	Vrtoglavica
Srčani poremećaji	Često	Tahikardija
	Manje često	Bradikardija
	Nepoznato	Atrioventrikularni blok
Krvožilni poremećaji	Često	Navale crvenila Hipotenzija
	Nepoznato	Cirkulatorni kolaps Navala vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Nepoznato	Fibroza pluća
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Bol u abdomenu
	Često	Mučnina
	Nepoznato	Proljev Povraćanje Čirevi i perforacija jednjaka
Poremećaji jetre i žuči	Rijetko	Poremećaj jetrene funkcije
	Vrlo rijetko	Oštećenje jetre uzrokovano lijekovima Poremećaj jetre Hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Akne
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Bol u ekstremitetima

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Umor Astenija Osjećaj neugode u prsima Malaksalost
---	-------	---

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Prijavljeni su smrtni ishodi za akutno predoziranje pri gutanju 4,4 g meksiletin hidroklorida, ali je prijavljeno i preživljenje nakon akutnog predoziranja s približno 4 g peroralnog meksiletin hidroklorida.

Simptomi predoziranja meksiletinom uključuju neurološke poremećaje (paresteziju, konfuziju, halucinacije, napadaje) i srčane poremećaje (sinusnu bradikardiju, hipotenziju, kolaps, a u ekstremnim slučajevima i srčani arrest).

Zbrinjavanje predoziranja

Liječenje je uglavnom simptomatsko. Ovisno o ozbiljnosti simptoma, može biti potreban bolnički nadzor. U slučaju bradikardije s hipotenzijom, treba primijeniti intravenski atropin. U slučaju napadaja treba primijeniti benzodiazepine.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci koji djeluju na srce, antiaritmici, skupina Ib, ATK oznaka: C01BB02.

Mehanizam djelovanja

Meksiletin blokira kanale natrija većom jačinom u situacijama prekomjernog nastupa akcijskih potencijala (blokada ovisna o uporabi) i/ili produljene depolarizacije (blokada ovisna o naponu), što se javlja u oboljelim tkivima, nego pri fiziološkoj ekscitabilnosti (blokada u mirovanju ili blokada tonusa). Meksiletin je stoga najaktivniji na mišićnim vlaknima koja se učestalo aktiviraju (poput skeletnih mišića). Ublažuje simptome miotonije smanjujući ukočenost mišića skraćivanjem odgode opuštanja mišića.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost meksiletina kod nedistrofične miotonije procijenjene su u MYOMEX multicentričnom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, ukriženom (2 razdoblja liječenja po 18 dana) ispitivanju s 4-dnevnim razdobljem ispiranja u 13 bolesnika s kongenitalnom miotonijom (*myotonia congenita*, MC) i 12 bolesnika s kongenitalnom paramiotonijom (*paramyotonia congenita*, PC). Dob ukupne populacije ispitivanja bila je u rasponu od 20 do 66 godina i oko 2/3 bolesnika bili su muškarci. Bolesnici koji su iskusili miotonske simptome koji su uključili barem dva segmenta i koji su imali utjecaj na barem 3 dnevne aktivnosti uključeni su u ispitivanje. Bolesnici su bili randomizirani prema ukriženom planu izvedbe za slijed koji je uključivao sljedeća dva liječenja: a)

meksiletin, s početnom dozom od 167 mg/dan i titiran u koracima od 167 mg svaka 3 dana do postizanja najviše doze od 500 mg/dan za 1 tjedan ili b) placebo.¹

Primarna mjera djelotvornosti za MC i PC bio je rezultat intenziteta ukočenosti prema samostalnom izvješću bolesnika na vizualnoj analognoj ljestvici (engl. *Visual Analogue Scale*, VAS). VAS je izrađen kao apsolutna mjera, s ravnom vodoravnom crtom dužine 100 mm i krajnjim točkama označenima kao „bez ukočenosti” (0) i „najjača moguća ukočenost” (100). Glavne sekundarne mjere ishoda bile su promjene kvalitete života povezane sa zdravljem mjerene prema ljestvici individualizirane neuromuskularne kvalitete života (engl. *individualised neuromuscular quality of life*, INQoL) i vremenu potrebnom za ustajanje sa stolice, obilazak oko stolice i ponovno sjedanje (test stolice).

Rezultati za primarne i ključne sekundarne mjere ishoda sažeti su tablici u nastavku.

	Meksiletin	Placebo
Primarna analiza		
Rezultat ukočenosti (VAS) (mm)		
Broj ispitanika	25	25
Medijan VAS-a u početnoj točki	71,0	81,0
Medijan VAS-a 18. dan	16,0	78,0
Medijan apsolutne promjene VAS-a u odnosu na početnu točku	-42,0	2,0
Postotak bolesnika s apsolutnom promjenom VAS-a u odnosu na početnu vrijednost ≥ 50 mm do 18. dana	12/21 (57,1 %)	3/22 (13,6 %)
Učinak liječenja (Linearni model miješanog učinka)	p < 0,001	
Sekundarna analiza		
Test(ovi) stolice		
Broj ispitanika	25	25
Srednja vrijednost (SD) u početnoj točki	7,3 (3,5)	
Srednja vrijednost (SD) 18. dan	5,2 (1,6)	7,5 (4,1)
Srednja preferential	-2,1 (2,9)	0,2 (1,6)
Učinak liječenja (Wilcoxonov rang test sa znakom)	p = 0,0007	
Sekundarna analiza		
Individualizirana neuromuskularna kvaliteta života – Ukupna kvaliteta života		
Broj ispitanika	25	25
Medijan u početnoj točki	51,1	
Medijan 18. dan	23,3	48,3
Medijan apsolutne promjene u odnosu na početnu točku	-25,0	1,1
Učinak liječenja (linearni miješani model)	p < 0,001	
Sekundarna analiza		
Indeks djelotvornosti kliničkog globalnog dojma (engl. <i>Clinical Global Impression</i>, CGI)		
Broj ispitanika	25	25
CGI procijenjen od strane ispitivača kao učinkovit	22 (91,7 %)	5 (20,0 %)
CGI procijenjen od strane bolesnika kao učinkovit	23 (92,0 %)	6 (24,0 %)
Učinak liječenja (McNemarov test)	p < 0,001	
Sekundarna analiza		
Preferencija između 2 razdoblja liječenja		
Broj ispitanika	25	25
Preferirano razdoblje	20 (80,0 %)	5 (20,0 %)
Učinak liječenja (binominalni test)	p = 0,0041	

¹ Izvještaj iz kliničkog ispitivanja odnosi se na dozu od 200 mg što je količina meksiletinklorida (koja odgovara 166,62 mg baze meksiletina)

Sekundarna analiza		
Ljestvica kliničke miotonije – globalni rezultat intenziteta		
Broj ispitanika	25	25
Srednja vrijednost (SD) u početnoj točki	53,8 (10,0)	
Srednja vrijednost (SD) 18. dan	24,0 (17,1)	47,6 (23,3)
Srednja vrijednost (SD) apsolutne promjene od početne vrijednosti	-29,8 (16,0)	-6,2 (19,0)
Učinak liječenja (linearni miješani model)	p < 0,001	
Sekundarna analiza		
Ljestvica kliničke miotonije – globalni rezultat invalidnosti		
Broj ispitanika	25	25
Srednja vrijednost (SD) u početnoj točki	7,8 (2,8)	
Srednja vrijednost (SD) 18. Dan	2,7 (2,6)	7,0 (3,8)
Srednja vrijednost (SD) apsolutne promjene od početne vrijednosti	-5,1 (3,1)	-0,8 (3,4)
Učinak liječenja (linearni miješani model)	p < 0,001	

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Namuscla u svim podskupinama pedijatrijske populacije u simptomatskom liječenju miotoničkih poremećaja (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Meksiletin se brzo i gotovo u potpunosti apsorbira nakon oralne primjene, uz bioraspoloživost od oko 90 % u zdravih ispitanika. Vršne koncentracije u plazmi nakon oralne primjene postižu se unutar 2 do 3 sata. Nije zabilježeno značajno nakupljanje meksiletina nakon ponovljene primjene.

Hrana ne utječe na stopu ni na opseg apsorpcije meksiletina. Stoga se meksiletin može uzimati sa ili bez hrane.

Distribucija

Meksiletin se brzo distribuira po tijelu; njegov volumen distribucije je velik i kod zdravih osoba varira od 5 do 9 l/kg.

Meksiletin se slabo veže za proteine plazme (55 %).

Meksiletin prelazi placentalnu barijeru i širi se u majčino mlijeko.

Biotransformacija

Meksiletin se uglavnom (90 %) metabolizira u jetri, glavni put je metabolizam CYP2D6, iako je također i supstrat za CYP1A2. Metabolički raspad odvija se različitim putovima, uključujući aromatsku i alifatsku hidroksilaciju, dealkilaciju, deaminaciju i N-oksidaciju. Nekoliko rezultirajućih metabolita podvrgava se daljnjoj konjugaciji s glukuronskom kiselinom (metabolizam II. faze); tu spadaju glavni metaboliti p-hidroksimeksiletin, hidroksimetilmeksiletin i N-hidroksimeksiletin. Utjecaj fenotipa CYP2D6 na metabolizam meksiletina opsežno je proučen. Farmakokinetiku meksiletina obilježava značajno snižen ukupni i bubrežni klirens kod sporih metabolizatora u usporedbi s brzim metabolizatorima, što za posljedicu ima produljeni poluvijek eliminacije, veću izloženost i manji volumen distribucije.

Oko 10 % se nepromijenjeno eliminira putem bubrega.

Eliminacija

Meksiletin se sporo eliminira u ljudi (sa srednjom vrijednosti poluvijeka eliminacije od 10 sati, u rasponu od 5 do 15 sati).

Ekskrecija meksiletina uglavnom se odvija putem bubrega (90 % doze, uključujući 10 % nepromijenjenog meksiletina).

Ekskrecija meksiletina može se povećati kod kiselog pH mokraće, u usporedbi s normalnim ili alkalnim pH. U kliničkom ispitivanju, 51 % doze meksiletina izlučeno je putem bubrega uz pH mokraće od 5, u usporedbi sa 10 % pri normalnom pH. Ne očekuje se da će promjene pH mokraće utjecati na djelotvornost ili sigurnost.

Linearnost/nelinearnost

Zabilježen je linearni odnos između doze meksiletina i koncentracije u plazmi, u rasponu doze od 83 do 500 mg.

Posebne populacije

Polimorfizam CYP2D6

Polimorfizam CYP2D6 utječe na farmakokinetiku meksiletina. Osobe koje su spori metabolizatori (engl. *poor metabolisers*, PM) CYP2D6, pokazuju više koncentracije meksiletina od srednjih, brzih (odnosno normalnih) ili vrlo brzih (engl. *ultra-rapid*, UM) metabolizatora CYP2D6. Odnosi različitih etničkih skupina u raznim klasama navode se u tablici u nastavku.

Etnička skupina	Spori metabolizatori	Srednji metabolizatori	Vrlo brzi metabolizatori
Bjelačka populacija	Do 10 %	1-2 %	Do 10 %
Afrikanci	Do 10 %	-	Do 5 %
Azijati	Do 5 %	Više od 50 %	Do 2%

Tjelesna težina

U analizama populacijske farmakokinetike, pokazalo se da tjelesna težina utječe na farmakokinetiku.

Dob

Nema klinički relevantnog učinka dobi na izloženost meksiletinu u odraslih.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza ni toksičnosti na reproduktivni potencijal i razvoj. Glavne zabilježene nuspojave u štakora i/ili pasa bile su povraćanje, proljev, tremor, ataksija, konvulzije i tahikardija. Međutim, ta ispitivanja nisu provedena sukladno suvremenim standardima i stoga je njihov klinički značaj nejasan.

Ispitivanja kancerogenog potencijala na štakorima dala su negativan rezultat, ali nisu provedena u skladu s tekućim standardima i stoga je njihov klinički značaj nejasan. Negativni genotoksični potencijal ne ukazuje na povećani karcinogeni rizik od liječenja meksiletinom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

Kukuruzni škrob
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijev stearat

Sastav kapsule

Hidratizirani željezov (III) oksid (E 172)

Titanijev dioksid (E 171)

Želatina

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Namusla kapsule od 167 mg su pakirane u blisterima od aluminijske/PVC-a/PVDC-a sa 30, 50, 100 ili 200 kapsula u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1325/001 - 004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18.12.2018

Datum posljednje obnove odobrenja: 09.08.2023

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Prije puštanja lijeka Namuscla u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dogovoriti sadržaj i oblik programa edukacije, uključujući komunikacijske kanale, načine distribucije i sve druge aspekte programa s nadležnim državnim tijelom.

U svrhu sprječavanja i/ili minimiziranja važnih identificiranih rizika od srčane aritmije u bolesnika s distrofičnom miotonijom (primjena lijeka izvan indikacije) i smanjenog klirensa lijeka Namuscla i time rizika od nuspojava u bolesnika s oštećenjem jetre, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dužan je osigurati da u svakoj državi članici u kojoj je lijek Namuscla odobren svi zdravstveni radnici i bolesnici dobiju:

- Vodič za edukaciju za zdravstvene radnike;
- Karticu upozorenja za bolesnika

Vodič za edukaciju za zdravstvene radnike, kojeg uvijek treba čitati zajedno sa sažetkom opisa svojstava lijeka prije propisivanja lijeka Namuscla, mora sadržavati sljedeće ključne elemente:

- Podatke o riziku od srčanih aritmija u bolesnika koji primaju lijek Namuscla;
- Vodič za identifikaciju (i isključenje) bolesnika koji imaju veći rizik za razvijanje aritmija uslijed liječenja lijekom Namuscla;
- Kontraindikacije s lijekom Namuscla koje mogu povećati osjetljivost na aritmije;
- Prije početka liječenja, zdravstveni radnik mora provesti detaljnu i pažljivu kardijalnu procjenu kod svih bolesnika kako bi odredio toleranciju srca na lijek Namuscla. Kardijalna procjena također se preporučuje ubrzo nakon početka davanja lijeka Namuscla (npr. u roku od 48 sati).
- Kroz cijelo vrijeme liječenja lijekom Namuscla:
 - kod bolesnika bez abnormalnosti srca, potreban je periodični nadzor EKG-om (svake 2 godine ili češće ako se smatra potrebnim).
 - kod bolesnika s abnormalnostima srca i kod bolesnika koji imaju sklonost takvim abnormalnostima, mora se provesti detaljna kardijalna procjena, uključujući EKG, prije i poslije svakog povećanja doze. Tijekom terapije održavanja preporučuje se detaljna kardijalna procjena, uključujući EKG, 24-48 satni holter-monitoring i ehokardiografiju, najmanje jednom godišnje ili češće ako se smatra potrebnim kao dio rutinske kardijalne obrade.
- Namuscla se mora odmah prestati davati ako bolesnik razvije srčane abnormalnosti ili ako nema odgovora ili poboljšanja nakon dugotrajnog liječenjem lijekom Namuscla.
- Istaknuti rizik od smanjenja klirensa lijeka Namuscla u bolesnika s oštećenjem jetre i dati upute o tome kako liječiti takve bolesnike kako bi se to spriječilo, osiguralo opreznu titraciju u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem jetre (povećanjem doze nakon barem 2 tjedna liječenja). Namuscla se ne smije primjenjivati u bolesnika s teškim oštećenjem jetre;
- Zdravstveni radnici moraju savjetovati bolesnike o:
 - Rizicima od srčanih aritmija (informirajući ih o simptomima aritmija, savjetujući bolesnike da odmah kontaktiraju svog liječnika ili centar hitne medicinske pomoći ako iskuse neke od tih simptoma);
 - Rizicima od smanjenja klirensa lijeka Namuscla kod bolesnika s oštećenjem jetre (savjetujući bolesnike da odmah kontaktiraju svog liječnika ako imaju neku vrstu oštećenja jetre);
- Izvještavanje o nuspojavama kod bolesnika koji primaju lijek Namuscla.

Kartica upozorenja za bolesnika (veličine lisnice) koju mora uručiti liječnik koji propisuje lijek i koja se mora pročitati zajedno s uputom o lijeku, mora sadržavati sljedeće ključne poruke:

- Bolesnici moraju nositi karticu cijelo vrijeme sa sobom i pokazati je prilikom svih posjeta zdravstvenom radniku koji nije liječnik koji je propisao lijek (npr. osoblje u hitnoj medicinskoj pomoći);
- Upute da treba unijeti kontakt podatke bolesnika, liječnika koji ga liječi i datum početka liječenja lijekom Namuscla;
- Obavijestiti bolesnike da prije početka i tijekom cjelokupnog liječenja lijekom Namuscla liječnik mora provoditi detaljnu i pažljivu kardijalnu procjenu;
- Bolesnici moraju obavijestiti zdravstvenog radnika o svim lijekovima koje uzimaju ili prije početka uzimanja bilo kojih drugih lijekova tijekom liječenja lijekom Namuscla;
- Podaci o simptomima srčanih aritmija koje mogu biti opasne po život i kada bolesnici moraju potražiti medicinsku pomoć;
- Bolesnici ne smiju uzeti više od 3 kapsule lijeka Namuscla dnevno niti uzeti dvostruku dozu kako bi nadoknadili dozu koju su zaboravili uzeti;

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Namuscla 167 mg tvrde kapsule
meksiletin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tvrda kapsula sadrži meksiletinhidroklorid koji odgovara 166,62 mg meksiletina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 tvrdih kapsula
50 tvrdih kapsula
100 tvrdih kapsula
200 tvrdih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Namuscla 167

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Namuscla 167 mg kapsule
meksiletin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lupin Europe GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. OSTALO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Namuscla 167 mg tvrde kapsule meksiletin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Uz lijek Namuscla podijeljena je **Kartica upozorenja** kako bi podsjetila Vas i medicinsko osoblje na rizik od srčanih aritmija. **Pročitajte Karticu upozorenja zajedno s ovom uputom o lijeku i nosite karticu cijelo vrijeme sa sobom.**

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Namuscla i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Namuscla
3. Kako uzimati lijek Namuscla
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Namuscla
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Namuscla i za što se koristi

Namuscla je lijek koji sadrži djelatnu tvar meksiletin.

Namuscla se koristi za liječenje simptoma miotonije (kada se mišići nakon napora polako i teško opuštaju) u odraslih s nedistrofičnim poremećajima miotonije, uzrokovanim genetskim oštećenjima koja djeluju na mišićnu funkciju. Namuscla poboljšava simptome ukočenosti mišića i pomaže bolesniku kod obavljanja svakodnevnih aktivnosti.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Namuscla

Nemojte uzimati lijek Namuscla

- ako ste alergični na meksiletin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste alergični na bilo koji lokalni anestetik
- ako ste imali srčani udar
- ako Vaše srce ne radi dovoljno dobro
- ako imate bolest srca koja uzrokuje nepravilne otkucaje srca.
- ako Vaše srce kuca prebrzo
- ako su krvne žile Vašeg srca oštećene
- ako uzimate i određene lijekove za liječenje poremećaja srčanog ritma (pogledajte dio „Drugi lijekovi i Namuscla”)
- ako uzimate i određene lijekove koji imaju usku terapijsku širinu (pogledajte dio „Drugi lijekovi i Namuscla”).

Ako imate ikakvu sumnju, upitajte svojeg liječnika ili ljekarnika.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego uzmete lijek Namuscla ako imate:

- probleme sa srcem
- probleme s jetrom
- probleme s bubrezima
- snižene ili povišene razine kalija u krvi
- snižene razine magnezija u krvi
- epilepsiju.

Rad srca

Prije početka liječenja lijekom Namuscla, proći ćete pretrage za provjeru koliko dobro radi Vaše srce, uključujući i EKG (elektrokardiogram). Te pretrage također ćete redovito obavljati tijekom liječenja lijekom Namuscla i prije i nakon promjene vaše doze. Učestalost obavljanja tih pretraga ovisit će o funkciji Vašeg srca.

Ako Vi ili Vaš liječnik otkrijete bilo kakve smetnje srčanog ritma ili bilo koje od stanja navedenih u dijelu „Nemojte uzimati lijek Namuscla”, Vaš liječnik će prekinuti Vaše liječenje lijekom Namuscla.

Ako primijetite promjenu Vašeg srčanog ritma (srce Vam kuca brže ili polakše), ako osjetite treperenje ili bol u prsnom košu, ako teško dišete, ako osjećate omaglicu, znojite se ili gubite svijest, **odmah** se morate **javiti u hitnu medicinsku službu**.

Neki bolesnici mogu imati veće razine lijeka Namuscla u krvi radi sporije razgradnje u jetri pri čemu će možda biti potrebna prilagodba doze.

Liječnik Vam može izmjeriti razinu kalija i magnezija u krvi prije početka i tijekom liječenja lijekom Namuscla.

Reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS).

Ako ste preosjetljivi na meksiletin ili bilo koji drugi sastojak ovog proizvoda ili na bilo koji lokalni anestetik, nemojte uzimati lijek Namuscla i odmah se obratite svojem liječniku. Simptomi preosjetljivosti i DRESS simptomi uključuju vrućicu, osip i plikove na koži, natečenost lica i natečene limfne žlijezde.

Djeca i adolescenti

Lijek Namuscla ne smiju koristiti djeca ni adolescenti mlađi od 18 godina.

Drugi lijekovi i Namuscla

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Nemojte uzimati lijek Namuscla s određenim lijekovima za liječenje poremećaja srčanog ritma (kinidin, prokainamid, dizopiramid, ajmalin, enkainid, flekainid, propafenon, moricizin, amiodaron, sotalol, ibutilid, dofetilid, dronedaron, vernakalant). Pogledajte dio „Nemojte uzimati lijek Namuscla”. Uzimanje lijeka Namuscla zajedno s bilo kojim od ovih lijekova povećava rizik od teškog poremećaja srčanog ritma pod nazivom torsades de pointes.

Nemojte uzimati lijek Namuscla s određenim lijekovima koji imaju takozvanu usku terapijsku širinu (to su lijekovi kod kojih male razlike u dozi ili koncentraciji u krvi mogu utjecati na učinak lijeka ili nuspojave). Primjeri takvih lijekova su digoksin (za probleme sa srcem), litij (stabilizator raspoloženja), fenitoin (za liječenje epilepsije), teofilin (protiv astme) i varfarin (protiv zgrušavanja krvi).

Recite svojem liječniku ili ljekarniku ako uzimate bilo što od navedenog jer ti lijekovi mogu utjecati na lijek Namuscla ili lijek Namuscla može utjecati na njih:

- lijekove za srčane tegobe (lidokain, tokainid, propranolol, esmolol, metoprolol, atenolol, karvedilol, bisoprolol, nebivolol, verapamil, diltiazem)

- neke druge lijekove
 - timolol za liječenje visokog pritiska u oku (glaukom)
 - određene antibiotike (ciprofloksacin, rifampicin)
 - određene antidepresive (fluvoksamin)
 - tizanidin (za opuštanje mišića)
 - metformin (za dijabetes)
 - omeprazol (za liječenje čira na želucu i refluksa želučane kiseline).

Pušenje i lijek Namuscla

Recite liječniku ili ljekarniku ako počnete ili prestanete pušiti tijekom uzimanja lijeka Namuscla jer pušenje utječe na razine lijeka Namuscla u krvi i možda će biti potrebno prilagoditi Vam dozu.

Namuscla uz piće

Preporuča se prepoloviti unos kofeina tijekom liječenja meksiletinom, jer taj lijek može povišiti razine kofeina u Vašoj krvi.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego što počnete uzimati ovaj lijek. Ako zatrudnite tijekom uzimanja lijeka Namuscla, odmah se javite liječniku jer se preporuča ne uzimati lijek Namuscla tijekom trudnoće.

Meksiletin prodire u majčino mlijeko. Morate razgovarati s liječnikom o tome, zajedno ćete odlučiti o tome hoćete li se suzdržati od dojenja ili prekinuti/suzdržati se od terapije meksiletinom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Namuscla može u rijetkim slučajevima uzrokovati umor, smetenost, zamućen vid: nemojte upravljati vozilom, voziti bicikl ni koristiti strojeve ako osjećate te učinke.

3. Kako uzimati lijek Namuscla

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena početna doza je 1 kapsula dnevno. Liječnik će postupno povećavati dozu ovisno o tome koliko dobro lijek djeluje. Doza održavanja je 1 do 3 kapsule na dan, koje se tijekom cijelog dana uzimaju u redovitim vremenskim razmacima, kako je preporučeno.

Nemojte uzeti više od 3 kapsule dnevno.

Vaš liječnik će također redovno procjenjivati Vaše liječenje kako bi se uvjerio da je Namuscla još uvijek najbolji lijek za Vas.

Način primjene

Namuscla je namijenjena za primjenu kroz usta.

Progutajte cijelu kapsulu s čašom vode dok stojite ili uspravno sjedite. Možete uzeti lijek Namuscla tijekom obroka kako biste izbjegli bol u trbuhu (pogledajte dio „Moguće nuspojave”).

Ako uzmete više lijeka Namuscla nego što ste trebali

Obratite se liječniku ako uzmete više od preporučene doze lijeka Namuscla. To bi moglo biti vrlo štetno po Vaše zdravlje. Vi ili osoba u Vašoj pratnji odmah se trebate obratiti liječniku ako osjećate trnce u rukama i nogama, ako ne možete bistro razmišljati i koncentrirati se, ako imate halucinacije, konvulzije ili osjećate da Vam srce kuca sporije, ako osjećate omaglicu i izgubite svijest, ako se srušite ili Vam srce prestane kucati.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Namuscla

Ako ste zaboravili uzeti dozu, nemojte uzeti dvostruku dozu, nego sljedeću dozu uzmite prema rasporedu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave su:

Odmah kontaktirajte svog liječnika ili odite u najbližu službu hitne pomoći ako iskusite bilo koju od sljedećih nuspojava:

- Stevens-Johnsonov sindrom (SJS): teška alergijska reakcija s osipom na koži, često u obliku plikova ili ranica u ustima i očima te drugim sluznicama. Ovo je vrlo rijetka nuspojava i može se pojaviti kod 1 od 10 000 osoba.
- Stanje zvano DRESS s plikovima na koži te zdravstvenim tegobama s vrućicom. Ovo je vrlo rijetka nuspojava i može se javiti kod najviše 1 od 1 000 osoba.
- Aritmija i drugi poremećaji srčanog ritma (atrioventrikularni blok, ubrzan rad srca, ventrikularna fibrilacija). Ovo su česte nuspojave, mogu se pojaviti kod 1 od 10 osoba, pogledajte odjeljak „Upozorenja i mjere opreza” za simptome i dodatne informacije.
- teška alergija na meksiletin (sa simptomima poput jakog osipa uz visoku temperaturu); ovo je jako rijetka nuspojava koja se može pojaviti kod 1 od 10 000 osoba.

Ostale nuspojave koje se mogu pojaviti su:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- bol u abdomenu (trbuhu)
- nesanica (otežano spavanje)

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- pospanost
- glavobolja
- trnci u rukama i nogama
- zamućen vid
- vrtoglavica (osjećaj gubitka ravnoteže)
- ubrzan rad srca
- navale crvenila
- snižen krvni tlak (koji može uzrokovati omaglicu i osjećaj slabosti)
- mučnina
- akne
- bol u rukama i nogama
- umor
- slabost
- osjećaj nelagode u prsnom košu
- malaksalost (osjećaj opće neugode i bolesti)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- konvulzije (napadaji)
- poremećaji govora
- usporen srčani ritam

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- poremećen rad jetre (zapažen nakon pretraga krvi).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):

- oštećenje jetre uključujući upalu (hepatitis)

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- smanjen broj bijelih krvnih zrnaca ili krvnih pločica
- sindrom lupusa (bolest imunološkog sustava)
- crvenilo i ljuštenje kože
- halucinacije (viđenje ili slušanje nepostojećeg)
- prolazna smetenost (privremena nesposobnost bistrog razmišljanja ili koncentracije)
- dvoslika
- izmijenjen osjet okusa
- kolaps
- navale vrućine
- fibroza pluća (plućna bolest)
- proljev
- povraćanje
- ozljeda jednjaka

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Namuscla

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Namuscla sadrži

Jedna tvrda kapsula sadrži:

- meksiletin hidroklorid koji odgovara 166,62 mg meksiletina (djelatne tvari)
- Ostali sastojci (kukuruzni škrob, koloidni bezvodni silicijev dioksid, magnezijev stearat, želatina, hidratizirani željezov III oksid [E 172], titanijev dioksid [E 171]).

Kako Namuscla izgleda i sadržaj pakiranja

Tvrde kapsule (kapsule) lijeka Namuscla su crvenkaste tvrde želatinske kapsule s bijelim praškom. Tvrde kapsule lijeka Namuscla od 167 mg dostupne su u blister pakiranjima s 30, 50, 100 ili 200 kapsula u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.