

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Namuscla 167 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat mexiletinehydrochloride, overeenkomend met 166,62 mg mexiletine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde capsule (capsule).

Namuscla-capsules zijn donkeroranje harde gelatinecapsules (20 mm) gevuld met wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Namuscla is geïndiceerd voor gebruik voor de symptomatische behandeling van myotonie bij volwassenen patiënten met non-dystrofische myotone aandoeningen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voordat met de behandeling met mexiletine wordt begonnen,

- moet een uitgebreid en zorgvuldig hartonderzoek worden verricht door een cardioloog; tijdens de behandeling met mexiletine moet het hart blijvend worden gecontroleerd en moet deze controle worden afgestemd op de conditie van het hart van de patiënt (zie rubrieken 4.3 en 4.4).
- moet bij elke patiënt een elektrolytenbeoordeling gebeuren voordat de behandeling met mexiletine wordt opgestart en elk onevenwicht van de elektrolytenbalans moet worden gecorrigeerd voordat mexiletine wordt toegediend (zie rubriek 4.4)

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosering is 167 mg mexiletine per dag (1 capsule per dag). Na ten minste 1 week behandeling kan, op basis van de klinische respons, de dagelijkse dosis worden verhoogd tot 333 mg per dag (2 capsules per dag). Na ten minste nog 1 week behandeling kan, op basis van de klinische respons, de dosis verder worden verhoogd tot 500 mg per dag (3 capsules per dag).

De onderhoudsbehandeling is tussen 167 mg - 500 mg per dag (1 tot 3 capsules per dag), afhankelijk van de intensiteit van de symptomen en de klinische respons, regelmatig in te nemen over de hele dag, indien nodig.

De dosis mag niet hoger zijn dan 500 mg/dag. Er moeten regelmatige controles worden uitgevoerd: langdurige behandeling van patiënten die niet reageren of geen voordeel ondervinden van de behandeling moet worden stopgezet.

In geval van wijziging van de mexiletine-dosis, of bij gelijktijdige toediening met geneesmiddelen die waarschijnlijk de hartgeleiding beïnvloeden, dienen patiënten nauwlettend gevolgd te worden door middel van ECG (vooral patiënten met geleidingsanomalieën) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5).

Ouderen

De ervaring met mexiletine bij patiënten ≥ 65 jaar met myotone aandoeningen is beperkt. Op basis van de farmacokinetische eigenschappen van mexiletine is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten van 65 jaar en ouder.

Leverinsufficiëntie

Mexiletine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met lichte (Child-Pugh-score 5-6) of matige (Child-Pugh-score 7-9) leverinsufficiëntie. Bij deze patiënten wordt aanbevolen de dosis alleen te verhogen na ten minste 2 weken behandeling.

De ervaring met mexiletine bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is beperkt. Daarom mag mexiletine niet worden gebruikt in deze patiëntenpopulatie.

Nierinsufficiëntie

Dosisaanpassing wordt niet noodzakelijk geacht bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie. De ervaring met mexiletine bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie is beperkt. Daarom wordt het gebruik van mexiletine in deze patiëntenpopulatie niet aanbevolen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van mexiletine bij kinderen of adolescenten in de leeftijd van 0 tot jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De gehele capsules moeten worden doorgeslikt met water; vermijd hierbij de rugligging. In geval van spijsverteringsintolerantie moeten de capsules tijdens een maaltijd worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Overgevoeligheid voor enig lokaal anestheticum.
- Ventriculaire tachyritmie.
- Totaal hartblok (d.w.z. een derdegraads atrioventriculair blok) of een hartblok met neiging te evolueren naar een totaal hartblok (eerstegraads atrioventriculair blok met duidelijk verlengd PR-interval (≥ 240 ms) en/of breed QRS-complex (≥ 120 ms), tweedegraads atrioventriculair blok, bundeltakblok, bifasciculair en trifasciculair blok).
- Myocardinfarct (acuut of in het verleden), of abnormale Q-golven.
- Symptomatische coronaire hartziekte.
- Hartfalen met middenbereik (40-49%) en verminderde ($< 40\%$) ejectiefractie.
- Atriale tachyritmie, fibrillatie of flutter.
- Sinusknoopdisfunctie (inclusief sinusritme < 50 bpm).
- Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die torsade de pointes induceren (zie rubriek 4.5).
- Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Cardiale aritmogene effecten

Mexiletine kan aritmie veroorzaken of een reeds bestaande aritmie versterken die al dan niet is gediagnosticeerd (zie rubrieken 4.3 en 4.5).

Voordat met de behandeling met mexiletine wordt begonnen, moet bij alle patiënten een gedetailleerde en zorgvuldige hartevaluatie (ECG, 24-48 uur Holter-monitoring en echocardiografie) worden uitgevoerd door een cardioloog, om de cardiale tolerantie van mexiletine te bepalen. Een hartevaluatie wordt aanbevolen kort na het begin van de behandeling (bijv. binnen 48 uur).

Gedurende de gehele behandeling met mexiletine en in verband met dosisaanpassingen, moet de hartbewaking van patiënten worden aangepast op geleide van de toestand van het hart van de patiënt:

- Bij patiënten zonder hartafwijkingen wordt periodieke ECG-monitoring aanbevolen (elke 2 jaar of vaker indien dit nodig wordt geacht).
- Bij patiënten met hartafwijkingen en bij patiënten die vatbaar zijn voor dergelijke afwijkingen, dient een gedetailleerde hartevaluatie, inclusief ECG, te worden uitgevoerd voordat en nadat de dosis wordt verhoogd. Tijdens de onderhoudsbehandeling wordt een gedetailleerde hartevaluatie, inclusief ECG, 24-48 uur Holter-monitoring en echocardiografie, ten minste jaarlijks aanbevolen, of vaker als dit noodzakelijk wordt geacht als onderdeel van de routinematige beoordeling van het hart.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over de presenterende symptomen van aritmieën (flauwvallen, hartkloppingen, pijn op de borst, kortademigheid, duizeligheid, lipothymie en syncope) en moeten worden geadviseerd om onmiddellijk contact op te nemen met een centrum voor spoedeisende zorg als er symptomen van aritmieën zijn.

Voor hartaandoeningen die niet in rubriek 4.3 worden vermeld, moet van geval tot geval het voordeel van de antimyotone effecten van mexiletine worden afgewogen tegen het risico op hartcomplicaties. Mexiletine moet onmiddellijk worden gestopt als er afwijkingen in de hartgeleiding of een van de contra-indicaties in rubriek 4.3 worden vastgesteld.

Verstoring van de elektrolytenbalans, zoals hypokaliëmie, hyperkaliëmie of hypomagnesiëmie kan de aritmogene effecten van mexiletine verhogen. Daarom moet bij elke patiënt een elektrolytische evaluatie worden uitgevoerd voorafgaand aan het starten van de behandeling met mexiletine. Een verstoord elektrolytenevenwicht moet worden gecorrigeerd voordat mexiletine wordt toegediend en gedurende de hele behandeling worden gecontroleerd (met een periodiciteit die van patiënt tot patiënt moet worden aangepast).

Verhoogde concentraties van cafeïne met gelijktijdige toediening van mexiletine kunnen van belang zijn bij patiënten met hartritmestoornissen) (zie rubriek 4.5)

Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS)

DRESS verwijst naar een syndroom dat in zijn volledige vorm ernstige cutane uitslag, koorts, lymfadenopathie, hepatitis, hematologische abnormaliteiten met eosinofilie en atypische lymfocyten omvat, en kan andere organen omvatten. Symptomen treden meestal op 1-8 weken na blootstelling aan het geneesmiddel. Ernstige systemische manifestaties zijn verantwoordelijk voor een sterftecijfer van 10%. De incidentie van DRESS is gerapporteerd tussen 1:1.000 en 1:10.000 behandelde patiënten. Verschillende geneesmiddelen, waaronder anticonvulsiva, antibiotica en ook mexiletine, zijn geïdentificeerd als mogelijke oorzaken. Patiënten met een bekende overgevoeligheid voor mexiletine of voor enig ander bestanddeel van dit product of voor een lokaal anestheticum lopen een hoog risico op het ontwikkelen van DRESS en mogen geen mexiletine krijgen (zie rubriek 4.3).

Epilepsie

Epileptische patiënten moeten worden bewaakt omdat mexiletine de frequentie van epileptische aanvallen kan verhogen.

CYP2D6-polymorfisme

CYP2D6-polymorfisme kan de farmacokinetiek van mexiletine beïnvloeden (zie rubriek 5.2). Een hogere systemische blootstelling wordt verwacht bij patiënten die trage CYP2D6-metaboliseerders zijn of die geneesmiddelen gebruiken die CYP2D6 remmen (zie rubriek 4.5). Een periode van ten

minste 7 dagen vóór dosisverhoging moet worden gerespecteerd om ervoor te zorgen dat de steady-state-waarden worden bereikt en dat mexiletine goed door alle patiënten wordt verdragen, ongeacht CYP450-polymorfisme.

Roken

Roken beïnvloedt de farmacokinetiek van mexiletine (zie rubriek 4.5). De dosis mexiletine moet mogelijk worden verhoogd als een patiënt begint te roken en worden verminderd als een patiënt stopt met roken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

Antiaritmica die torsade de pointes induceren (klasse Ia, Ic, III antiaritmica):

Gelijktijdige toediening van mexiletine met antiaritmica die torsade de pointes induceren (*klasse Ia*: kinidine, procaïnamide, disopyramide, ajmaline; *klasse Ic*: encaïnide, flecaïnide, propafenon, moracizine; *klasse III*: amiodaron, sotalol, ibutilide, dofetilide, dronedaron, vernakalant) verhoogt het risico op mogelijk dodelijke torsade de pointes. Het gelijktijdig gebruik van mexiletine en antiaritmica die torsade de pointes induceren, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Andere antiaritmica (klasse Ib, II, IV antiaritmica):

Gelijktijdige toediening van mexiletine met andere klassen van antiaritmica (*klasse Ib*: lidocaïne, fenytoïne, tocaïnide; *klasse II*: propranolol, esmolol, timolol, metoprolol, atenolol, carvedilol, bisoprolol, nebivolol; *klasse IV*: verapamil, diltiazem) wordt niet aanbevolen vanwege het verhoogde risico op nadelige hartreacties, tenzij noodzakelijk in uitzonderlijke gevallen (zie rubriek 4.4).

Farmacokinetische interacties

Effect van andere geneesmiddelen op mexiletine

Mexiletine is een substraat voor de metabole routes die gebruikmaken van leverenzymen. Er wordt verwacht dat de remming of inductie van deze enzymen de plasmaconcentraties van mexiletine zullen veranderen.

CYP1A2- en CYP2D6-remmers

Gelijktijdige toediening van mexiletine met een leverenzymremmer (CYP1A2-remmer: ciprofloxacine, fluvoxamine, propafenon, CYP2D6-remmer: propafenon, kinidine) verhoogt aanzienlijk de blootstelling aan mexiletine en daarmee ook het daaraan verbonden risico op bijwerkingen van mexiletine.

In een interactiestudie met een enkelvoudige dosis was de klaring van mexiletine met 38% afgenomen na gelijktijdige toediening van fluvoxamine, een remmer van CYP1A2.

Daarom kunnen klinische en ECG-monitoring, evenals aanpassing van de dosis van mexiletine, geïndiceerd zijn tijdens en na de behandeling met een CYP1A2- of CYP2D6-remmer.

CYP1A2- en CYP2D6-inductoren

Gelijktijdige toediening van mexiletine met een leverenzyminductor (CYP1A2-inductor: omeprazol; CYP2D6-inductor: fenytoïne, rifampicine) kan de klaring en eliminatiesnelheid van mexiletine verhogen als gevolg van een verhoogd levermetabolisme, resulterend in verlaagde plasmaconcentraties en verkorte halfwaardetijd van mexiletine.

In een klinische studie resulteerde gelijktijdige toediening van mexiletine en fenytoïne in een significante afname van de blootstelling aan mexiletine ($p < 0,003$) door verhoogde klaring, weerspiegeld in een significant verminderde eliminatiehalfwaardetijd (17,2 tot 8,4 uur, $p < 0,02$).

Daarom moet, op basis van de klinische respons, de mexiletine-dosis worden aangepast tijdens en na de behandeling met de enzyminductor.

Na de orale toediening van een enkelvoudige (167 mg) en meervoudige (83 mg tweemaal daags gedurende 8 dagen) doses mexiletine, is de totale klaring van mexiletine significant verhoogd bij rokers (1,3 tot 1,7 maal) als gevolg van inductie van CYP1A2, resulterend in een overeenkomstig verminderde eliminatiehalfwaardetijd en blootstelling aan het geneesmiddel. De dosis mexiletine moet mogelijk worden verhoogd als een patiënt begint te roken tijdens de behandeling met mexiletine en worden verminderd als een patiënt stopt met roken.

Effect van mexiletine op andere geneesmiddelen

Het is niet bekend in hoeverre mexiletine interactie aangaat met andere geneesmiddelen. Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd als zij ook met andere geneesmiddelen worden behandeld, met bijzondere nadruk op geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte.

CYP1A2-substraten

Mexiletine is een krachtige remmer van CYP1A2; daarom kan gelijktijdige toediening van mexiletine met geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP1A2 (zoals theofylline, cafeïne, lidocaïne of tizanidine) gepaard gaan met verhogingen van de plasmaconcentraties van het gelijktijdig toegediende geneesmiddelproduct, die de therapeutische werkzaamheid en/of de bijwerkingen zouden kunnen verhogen of verlengen, vooral als mexiletine samen met CYP1A2-substraten met een smalle therapeutische breedte wordt toegediend, zoals theofylline en tizanidine.

De bloedconcentraties van het CYP1A2-substraat moeten worden gecontroleerd, vooral wanneer de mexiletinedosis wordt gewijzigd. Een geschikte aanpassing van de dosis van het CYP1A2-substraat moet worden overwogen.

Cafeïne

In een klinische studie met 12 proefpersonen (5 gezonde proefpersonen en 7 patiënten met hartritmestoornissen) was de klaring van cafeïne met 50% afgenomen na toediening van mexiletine. Verhoogde concentraties cafeïne die optreden bij de gelijktijdige toediening van mexiletine kunnen van belang zijn bij patiënten met hartritmestoornissen. Het wordt daarom aanbevolen de cafeïne-inname te verminderen tijdens de behandeling met mexiletine.

OCT2-substraten

De organische kationtransporter 2 (organic cation transporter 2, OCT2) verschaft een belangrijk pad voor de opname van kationische verbindingen in de nier. Mexiletine kan een interactie aangaan met geneesmiddelproducten die worden getransporteerd door OCT2 (zoals metformine en dofetilide).

Als mexiletine en andere OCT2-substraten tegelijkertijd worden gebruikt, moeten de bloedconcentraties van het OCT2-substraat worden gecontroleerd, vooral wanneer de mexiletinedosis wordt gewijzigd. Een geschikte aanpassing van de dosis van het OCT2-substraat moet worden overwogen.

Substraten van andere enzymen en transporters

De mogelijke interacties tussen mexiletine en substraten van andere veel voorkomende enzymen en transporters zijn nog niet beoordeeld. Het is momenteel gecontra-indiceerd om mexiletine te gebruiken met een substraat met een smalle therapeutische breedte, zoals digoxine, lithium, fenytoïne, theofylline of warfarine (zie paragraaf 4.3).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van mexiletine bij zwangere vrouwen. Beperkte klinische gegevens over het gebruik van mexiletine bij zwangere vrouwen laten zien dat mexiletine de placenta passeert en de foetus bereikt. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van mexiletine te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Mexiletine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er is onvoldoende informatie over de effecten van mexiletine bij pasgeborenen/zuigelingen. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met mexiletine moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

De effecten van mexiletine op de vruchtbaarheid bij mensen zijn niet onderzocht. Dierstudies met mexiletine wijzen niet op schadelijke effecten met betrekking tot de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Mexiletine heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Vermoeidheid, verwardheid en wazig zicht kunnen optreden na toediening van mexiletine (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen bij patiënten behandeld met mexiletine zijn buikpijn (12%), slapeloosheid (12%) en draaiduizeligheid (8%).

De ernstigste gemelde bijwerkingen bij patiënten behandeld met mexiletine zijn DRESS en aritmie (atrioventriculair blok, aritmie, ventrikelfibrilleren).

Tabel met lijst van bijwerkingen

De bijwerkingen zijn hieronder in tabelvorm weergegeven volgens SOC (systeem/orgaanklasse) en frequentie, de meest frequente bijwerkingen eerst, volgens de volgende leidraad: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Zeer vaak voorkomende en vaak voorkomende bijwerkingen zijn afgeleid van gegevens uit de MYOMEX-studie; minder vaak voorkomende bijwerkingen zijn afgeleid van postmarketinggegevens. Per frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Niet bekend	leukopenie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer zelden	geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen
	Niet bekend	lupusachtig syndroom, dermamtitis exfoliativa Stevens-Johnson-syndroom
Psychische stoornissen	Zeer vaak	slapeloosheid
	Vaak	slaperigheid
	Niet bekend	hallucinaties, verwarde toestand
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	hoofdpijn, paresthesie, wazig zicht
	Soms	epileptische aanvallen, spraakstoornissen
	Niet bekend	diplopie

		dysgeusie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	draaiduizeligheid
Hartaandoeningen	Vaak	tachycardie
	Soms	bradycardie
	Niet bekend	atrioventriculair blok
Bloedvataandoeningen	Vaak	blozen hypotensie
	Niet bekend	circulatoire collaps, opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Niet bekend	longfibrose
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	buikpijn
	Vaak	misselijkheid
	Niet bekend	diarree, braken, slokdarmzweren en -perforatie
Lever- en galaandoeningen	Zelden	abnormale leverfunctie
	Zeer zelden	geneesmiddelgeïnduceerd leverletsel, leverstoornis, hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	acne
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	pijn in de extremiteiten
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	vermoeidheid, asthenie, ongemak op de borst, malaise

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Fatale uitkomsten zijn gemeld bij acute overdoses bij inname van 4,4 g mexiletinehydrochloride, maar overleving is ook gemeld na een acute overdosis van ongeveer 4 g oraal mexiletinehydrochloride.

De symptomen van een overdosis mexiletine omvatten neurologische aandoeningen (paresthesie, verwardheid, hallucinatie, toevallen) en hartaandoeningen (sinusbradycardie, hypotensie, collaps, en in extreme gevallen, hartstilstand).

Behandeling van een overdosis

De behandeling is voornamelijk symptomatisch. De ernst van de symptomen kan bewaking in een ziekenhuis vereisen. In het geval van bradycardie met hypotensie moet intraveneuze atropine worden gebruikt. In geval van toevallen moeten benzodiazepinen worden gebruikt.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Cardiaca, antiaritmische middelen klasse Ib, ATC-code: C01BB02.

Werkingsmechanisme

Mexiletine blokkeert de natriumkanalen met een sterkere potentie in situaties met overmatige ontlading van actiepotentialen (gebruiksafhankelijk blok) en/of langdurige depolarisatie (spanningsafhankelijk blok), zoals deze die optreden in zieke weefsels, in plaats van op fysiologische prikkelbaarheid (rust- of tonisch blok). Mexiletine is daarom vooral actief op spiervezels die onderhevig zijn aan herhaalde ontladingen (zoals skeletspieren). Het verbetert de myotone symptomen door de spierstijfheid te verminderen door de vertraagde relaxatie van de spieren te verminderen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van mexiletine bij niet-dystrofische myotonie werd beoordeeld in MYOMEX, een multicentrische, dubbelblinde, placebogecontroleerde, cross-overstudie (2 behandelingsperiodes van 18 dagen) met een wash-outperiode van 4 dagen bij 13 patiënten met myotonia congenita (MC) en 12 patiënten met paramyotonia congenita (PC). De leeftijd van de totale studiepopulatie varieerde van 20 tot 66 jaar oud en ongeveer 2/3 van de patiënten was man. In het onderzoek werden patiënten opgenomen met myotonische symptomen waarbij ten minste twee segmenten betrokken waren en die van invloed waren op ten minste drie dagelijkse activiteiten. De patiënten werden gerandomiseerd volgens een cross-overontwerp naar een sequentie met de volgende 2 behandelingen: a) mexiletine, gestart bij 167 mg/dag en getitreerd met incrementen van 167 mg elke 3 dagen om een maximale dosis van 500 mg/dag te bereiken in 1 week of b) placebo.¹ De primaire werkzaamheidsmaat voor zowel MC als PC was de score van de stijfheidsernst, zoals zelfgerapporteerd door de patiënten op een visuele analoge schaal (VAS). De VAS is geconstrueerd als een absolute maat, met een 100 mm lange rechte horizontale lijn met de eindpunten "helemaal geen stijfheid" (0) en "ergst mogelijke stijfheid" (100). De belangrijkste secundaire eindpunten waren veranderingen in gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven, gemeten aan de hand van de geïndividualiseerde neuromusculaire levenskwaliteit (individualised neuromuscular quality of life, INQoL) en de tijd die nodig was om op te staan van een stoel, rond de stoel te lopen en weer te gaan zitten (stoeltest).

De resultaten voor de primaire en belangrijkste secundaire eindpunten zijn samengevat in de onderstaande tabel.

	Mexiletine	Placebo
Primaire analyse		
Stijfheidsscore (VAS) (mm)		
Aantal proefpersonen	25	25
Mediane VAS-waarde op de baseline	71,0	81,0
Mediane VAS-waarde op dag 18	16,0	78,0
Mediane VAS absolute verandering ten opzichte van de baseline	-42,0	2,0
Percentage van patiënten met een absolute verandering in VAS van ≥ 50 mm ten opzichte van de baseline op dag 18	12/21 (57,1%)	3/22 (13,6%)
Effect van behandeling (lineair model met gemengde effecten)	p < 0,001	
Secundaire analyse		

¹ Klinisch onderzoeksrapport noemt dosis van 200 mg; dit is de hoeveelheid mexiletinehydrochloride (overeenkomend met 166,62 mg mexiletinebasis).

Stoeltest(en)		
Aantal proefpersonen	25	25
Gemiddelde (SD) waarde op de baseline	7,3 (3,5)	
Gemiddelde (SD) waarde op dag 18	5,2 (1,6)	7,5 (4,1)
Gemiddelde (SD) absolute verandering ten opzichte van de baseline	-2,1 (2,9)	0,2 (1,6)
Effect van de behandeling (Wilcoxon signed rank toets)	p = 0,0007	
Secundaire analyse		
Geïndividualiseerde neuromusculaire kwaliteit van leven - algehele kwaliteit van leven		
Aantal proefpersonen	25	25
Mediane waarde op de baseline	51,1	
Mediane waarde op dag 18	23,3	48,3
Mediane absolute verandering ten opzichte van de baseline	-25,0	1,1
Effect van behandeling (lineair gemengde effecten model)	p < 0,001	
Secundaire analyse		
Clinical Global Impression (CGI) Werkzaamheidsindex		
Aantal proefpersonen	25	25
CGI zoals door de onderzoekers als efficiënt beoordeeld	22 (91,7%)	5 (20,0%)
CGI zoals door de patiënten als efficiënt beoordeeld	23 (92,0%)	6 (24,0%)
Effect van de behandeling (McNemar-toets)	p < 0,001	
Secundaire analyse		
Voorkeur tussen de 2 behandelingsperioden		
Aantal proefpersonen	25	25
Voorkeursperiode	20 (80,0%)	5 (20,0%)
Effect van behandeling (binomiale toets)	p = 0,0041	
Secundaire analyse		
Clinical Myotonia Scale – Severity Global Score		
Aantal proefpersonen	25	25
Gemiddelde (SD) waarde op de baseline	53,8 (10,0)	
Gemiddelde (SD) waarde op dag 18	24,0 (17,1)	47,6 (23,3)
Gemiddelde (SD) absolute verandering ten opzichte van de baseline	-29,8 (16,0)	-6,2 (19,0)
Effect van behandeling (lineair gemengde effecten model)	p < 0,001	
Secundaire analyse		
Clinical Myotonia Scale – Disability Global Score		
Aantal proefpersonen	25	25
Gemiddelde (SD) waarde op de baseline	7,8 (2,8)	
Gemiddelde (SD) waarde op dag 18	2,7 (2,6)	7,0 (3,8)
Gemiddelde (SD) absolute verandering ten opzichte van de baseline	-5,1 (3,1)	-0,8 (3,4)
Effect van behandeling (lineair gemengde effecten model)	p < 0,001	

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Namuscla in alle subgroepen van de pediatrische populatie voor de symptomatische behandeling van myotone aandoeningen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatriisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Mexiletine wordt na orale toediening snel en bijna volledig geabsorbeerd, met een biologische beschikbaarheid van ongeveer 90% bij gezonde proefpersonen. Piekplasmaconcentraties na orale toediening treden op binnen 2 tot 3 uur. Na herhaalde toediening werd er geen opmerkelijke accumulatie van mexiletine waargenomen.

Voedsel heeft geen invloed op de snelheid of mate van absorptie van mexiletine. Daarom kan mexiletine met of zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

Mexiletine wordt snel in het lichaam verdeeld. Het distributievolume is groot en varieert van 5 tot 9 l/kg bij gezonde personen.

Mexiletine is zwak gebonden aan plasma-eiwitten (55%).

Mexiletine passeert de placentabarrière en diffundeert in de moedermelk.

Biotransformatie

Mexiletine wordt voornamelijk (90%) gemetaboliseerd in de lever, waarbij CYP2D6-metabolisme de primaire route vormt, hoewel het ook een substraat is voor CYP1A2. De metabole afbraak verloopt via verschillende routes, waaronder aromatische en alifatische hydroxylering, dealkylering, deaminering en N-oxidatie. Verschillende van de resulterende metabolieten worden onderworpen aan verdere conjugatie met glucuronzuur (fase II-metabolisme); hiervan zijn de belangrijkste metabolieten p-hydroxymexiletine, hydroxymethylmexiletine en N-hydroxymexiletine.

De invloed van het CYP2D6-fenotype op het metabolisme van mexiletine is uitgebreid onderzocht. De farmacokinetiek van mexiletine wordt gekenmerkt door een significant lagere totale en renale klaring resulterend in een verlengde eliminatiehalfwaardetijd, hogere blootstelling en een lager distributievolume bij trage metaboliseerders in vergelijking met snelle metaboliseerders.

Ongeveer 10% wordt onveranderd door de nieren uitgescheiden.

Eliminatie

Mexiletine wordt langzaam geëlimineerd bij mensen (met een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van 10 uur, variërend van 5 tot 15 uur).

De uitscheiding van mexiletine vindt hoofdzakelijk plaats via de nier (90% van de dosis, inclusief 10% als onveranderd mexiletine).

De uitscheiding van mexiletine kan toenemen als de urine-pH zuur is in vergelijking met een normale of alkalische pH. In een klinische studie werd 51% van de mexiletinedosis via de nieren uitgescheiden bij een urine-pH van 5, vergeleken met 10% bij een normale pH. Veranderingen in de urine-pH hebben naar verwachting geen invloed op de werkzaamheid of veiligheid.

Lineariteit/non-lineariteit

Een lineair verband tussen de dosis mexiletine en de plasmaconcentratie werd waargenomen in het dosisbereik van 83 tot 500 mg.

Speciale populaties

CYP2D6-polymorfisme

CYP2D6-polymorfisme beïnvloedt de farmacokinetiek van mexiletine. Personen die trage CYP2D6-metaboliseerders (poor metabolisers, PM) zijn, vertonen hogere mexiletineconcentraties dan intermediaire (intermediate metabolisers, IM), snelle (d.w.z. normale) of ultrasnelle (ultra-rapid metabolisers, UM) metaboliseerders van CYP2D6. Het aandeel van verschillende etnische bevolkingsgroepen in deze klassen staat in onderstaande tabel.

Etniciteit	Trage metaboliseerders (SM)	Intermediaire metaboliseerders (MM)	Ultrasnelle metaboliseerders (UM)
Blank	Tot 10%	1-2%	Tot 10%
Afrikaans	Tot 10%	-	Tot 5%
Aziatisch	Tot 5%	Meer dan 50%	Tot 2%

Gewicht

In populatiefarmacokinetische analyses bleek het gewicht de farmacokinetiek van mexiletine te beïnvloeden.

Leeftijd

Er is geen klinisch relevant effect van leeftijd op de blootstelling van mexiletine bij volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

De belangrijkste waargenomen effecten bij ratten en/of honden waren braken, diarree, tremor, ataxie, convulsies en tachycardie. Deze studies werden echter niet uitgevoerd in overeenstemming met hedendaagse standaarden en zijn daarom van beperkte klinische relevantie.

De proeven op ratten op carcinogeen potentieel waren negatief, maar werden niet uitgevoerd volgens de huidige normen en zijn daarom van twijfelachtig klinisch belang. Het negatieve genotoxiciteitspotentieel wijst niet op een hoger carcinogeen risico van een behandeling met mexiletine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud

Maïszetmeel
Colloïdaal watervrij silica
Magnesiumstearaat

Capsulehuls

IJzer(III)oxide gehydrateerd (E172)
Titaandioxide (E171)
Gelatine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De Namuscla 167 mg capsules zijn verpakt in blisterverpakkingen van aluminium/PVC/PVDC die 30, 50, 100 of 200 capsules per doos bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1325/001 - 004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18.12.2018

Datum van laatste verlenging: 09.08.2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt..

Extra risicobeperkende maatregelen

Voorafgaand aan de lancering van Namuscla in de verschillende lidstaten (Member State, MS) moet de vergunninghouder (Marketing Authorisation Holder, MAH) overeenstemming bereiken met de landelijk bevoegde instantie (National Competent Authority, NCA) over de inhoud en de vorm van

de voorlichting, met inbegrip van communicatiemedia, distributiemodaliteiten en andere aspecten van het programma.

Om de belangrijkste vastgestelde risico's op hartritmestoornissen bij patiënten met myotone dystrofie (off-labelgebruik) en verminderde klaring van Namuscla te voorkomen en/of te minimaliseren, en daarmee de kans op bijwerkingen bij patiënten met een verminderde leverfunctie, moet de MAH ervoor zorgen dat in elke MS waar Namuscla wordt uitgebracht alle behandelaars (healthcare professionals, HCP's) en patiënten worden voorzien van:

- Informatiebrochure voor HCP's;
- Waarschuwingskaart voor patiënten

In de informatiebrochure voor HCP's, die altijd in samenhang met de samenvatting van de productkenmerken (Summary of Product Characteristics, SmPC) moet worden gelezen voordat Namuscla wordt voorgeschreven, moet de volgende essentiële informatie staan:

- Informatie over het risico op hartritmestoornissen bij patiënten die met Namuscla worden behandeld;
- Aanwijzingen ter herkenning (en uitsluiting) van patiënten die een groter risico lopen op aritmie door een behandeling met Namuscla;
- Contra-indicaties voor Namuscla die de gevoeligheid voor aritmieën kunnen verhogen;
- Voorafgaand aan de behandeling moeten HCP's bij alle patiënten een uitgebreid en zorgvuldig hartonderzoek uitvoeren om de cardiale verdraagbaarheid van Namuscla te bepalen. Een hartonderzoek wordt ook aanbevolen kort na de start van de behandeling met Namuscla (bijv. binnen 48 uur).
- Tijdens de behandeling met Namuscla:
 - Bij patiënten zonder hartafwijkingen moet periodiek (elke 2 jaar of vaker, indien noodzakelijk) een elektrocardiogram (ecg) worden gemaakt;
 - Bij patiënten met hartafwijkingen, en bij patiënten die daarvoor gevoelig zijn moet voor en na elke dosisverhoging een uitgebreid hartonderzoek, inclusief ecg worden uitgevoerd. Tijdens een onderhoudsbehandeling wordt een gedetailleerd hartonderzoek inclusief ecg, 24-48 uur Holter-monitoring en echocardiografie, aanbevolen, ten minste jaarlijks, of vaker indien dit nodig wordt geacht, als onderdeel van een routinematig hartonderzoek.
- Namuscla moet onmiddellijk worden gestopt als de patiënt cardiale afwijkingen ontwikkelt, niet reageert of geen voordeel heeft van een langdurige behandeling met Namuscla;
- Benadruk het risico van een verminderde klaring van Namuscla bij patiënten met een verminderde leverfunctie en geef advies over hoe deze patiënten moeten worden behandeld om dit te voorkomen, zodat Namuscla voorzichtig kan worden getitreerd bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (bij de dosisverhoging na ten minste 2 weken behandeling). Namuscla mag niet worden toegepast bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie;
- HCP's moeten patiënten adviseren over:
 - Het risico op hartritmestoornissen (informerende over symptomen van ritmestoornissen en adviseren om onmiddellijk contact op te nemen met hun HCP of met spoedeisende hulp als deze symptomen zich voordoen);
 - Het risico op verminderde klaring van Namuscla bij patiënten met een verminderde leverfunctie (vertel patiënten hun HCP te informeren als ze een onderliggende hepatische stoornis hebben);
- Melding van bijwerkingen bij patiënten die met Namuscla worden behandeld.

Op de waarschuwingskaart voor patiënten (op portefeuilleformaat), die door de voorschrijvende specialist wordt verstrekt en die in samenhang met de bijsluiter moet worden gelezen, moet de volgende essentiële informatie staan:

- Patiënten moeten de kaart te allen tijde bij zich dragen en bij alle medische bezoeken aan andere HCP's laten zien (bijv. bij spoedeisende hulp);

- Aanwijzingen om de contactgegevens van de patiënt, de behandelend arts en de startdatum van de behandeling met Namuscla te noteren;
- Informatie dat patiënten dat hun HCP een uitgebreid en zorgvuldig hartonderzoek moet uitvoeren voor het begin van de behandeling met Namuscla en ook tijdens de behandeling;
- Patiënten moeten tijdens de behandeling met Namuscla hun HCP informeren over eventuele lopende medicijnen en vóór het starten met nieuwe medicatie;
- Informatie over symptomen van hartritmestoornissen, die levensgevaarlijk kunnen zijn, en wanneer patiënten de hulp van hun HCP moeten inroepen;
- Patiënten mogen niet meer dan drie capsules Namuscla per dag innemen, of een dubbele dosis innemen om een overgeslagen dosis in te halen;

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Namuscla 167 mg harde capsules
mexiletine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke harde capsule bevat mexiletinehydrochloride, overeenkomend met 166,62 mg mexiletine

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 harde capsules
50 harde capsules
100 harde capsules
200 harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Namuscla 167

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Namuscla 167 mg capsules
mexiletine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lupin Europe GmbH

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Namuscla 167 mg harde capsules mexiletine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Er wordt een **waarschuingskaart** verstrekt bij dit middel om u en medisch personeel te wijzen op het risico van hartritmestoornissen. **Lees de waarschuingskaart in samenhang met deze bijsluiter en draag de kaart te allen tijde bij u.**

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Namuscla en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Namuscla en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Namuscla is een geneesmiddel dat de werkzame stof mexiletine bevat.

Dit middel wordt gebruikt om de verschijnselen van myotonie te behandelen (wanneer spieren zich langzaam en met moeite ontspannen nadat ze zijn gebruikt) bij volwassenen met myotone aandoeningen zonder spieraafbraak die worden veroorzaakt door erfelijke afwijkingen die de spierfunctie beïnvloeden. Namuscla verbetert de symptomen van spierstijfheid en helpt de patiënt bij het uitvoeren van de dagelijkse activiteiten.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor plaatselijke verdovingsmiddelen.
- U heeft een hartaanval gehad.
- Uw hart werkt niet goed genoeg.
- U heeft een hartaandoening waardoor uw hart onregelmatig klopt.
- Uw hart klopt te snel.
- De bloedvaten van uw hart zijn beschadigd.
- U gebruikt ook bepaalde geneesmiddelen om een hartritmestoornis te behandelen (zie “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”).
- U gebruikt bepaalde geneesmiddelen met een smalle therapeutische breedte (zie “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”).

Neem bij twijfel contact op met uw arts of apotheker.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt, als u een van de volgende heeft:

- Hartproblemen
- Leverproblemen
- Nierproblemen
- Lage of hoge kaliumconcentraties in het bloed
- Lage magnesiumconcentraties in het bloed
- Epilepsie

Hartfunctie

Voordat u begint met de behandeling met dit middel zullen testen worden uitgevoerd om te controleren hoe goed uw hart werkt, met inbegrip van een ecg (elektrocardiogram). Deze tests zullen ook regelmatig worden uitgevoerd tijdens de behandeling met dit middel, en voor en nadat de dosis wordt aangepast. Hoe vaak deze tests zullen worden uitgevoerd, is afhankelijk van uw hartfunctie. Als u of uw arts hartritmestoornissen of een van de aandoeningen vermeld in de rubriek ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’ opmerkt, zal uw arts uw behandeling met dit middel stopzetten.

Als u merkt dat het ritme van uw hart verandert (het hart klopt sneller of langzamer), als u een fladderend gevoel of pijn op de borst heeft, als u moeite heeft met ademen, duizelig bent, zweet of flauwvalt, dan moet u **onmiddellijk contact opnemen met de spoedeisende hulp**.

Sommige patiënten kunnen hogere bloedwaarden van dit middel hebben door een tragere afbraak in de lever; de dosis moet dan dienovereenkomstig worden aangepast.

Uw arts kan uw kalium- en magnesiumspiegels in het bloed meten voordat de behandeling met dit middel wordt opgestart en tijdens de behandeling.

Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)

Als u overgevoelig bent voor mexiletine of enig ander bestanddeel van dit geneesmiddel of voor bepaalde plaatselijke verdovingsmiddelen, neem Namuscla dan niet en verwittig onmiddellijk uw arts. De symptomen van overgevoeligheid en DRESS omvatten koorts, huiduitslag en blaarvorming, gezwollen gezicht en gezwollen lymfeklieren.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Namuscla nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Neem dit middel niet in met bepaalde geneesmiddelen voor de behandeling van hartritmestoornissen (kinidine, procainamide, disopyramide, ajmaline, encaïnide, flecaïnide, propafenon, moracizine, amiodaron, sotalol, ibutilide, dofetilide, dronedaron, vernakalant). Zie ook de rubriek ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?’. Het gebruik van dit middel samen met een van deze geneesmiddelen verhoogt het risico op een ernstige hartritmestoornis, torsade de pointes genaamd.

Gebruik dit middel niet met bepaalde geneesmiddelen met een zogenaamde smalle therapeutische breedte (dit zijn geneesmiddelen waarbij een klein verschil in dosis of bloedconcentratie van invloed kan zijn op de werking van het geneesmiddel of op bijwerkingen). Voorbeelden van zulke geneesmiddelen zijn digoxine (voor hartproblemen), lithium (stemmingsstabilisator), fenytoïne (voor de behandeling van epilepsie), theofylline (tegen astma) en warfarine (een bloedverdunner).

Vertel het aan uw arts of apotheker als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, die van invloed kunnen zijn op dit middel of daardoor beïnvloed kunnen worden:

- Geneesmiddelen voor hartproblemen (lidocaïne, tocaïne, propranolol, esmolol, metoprolol, atenolol, carvedilol, bisoprolol, nebivolol, verapamil, diltiazem);
- Bepaalde andere geneesmiddelen:
 - Timolol voor de behandeling van hoge druk in het oog (glaucoom),
 - Bepaalde antibiotica (ciprofloxacine, rifampicine)
 - Bepaalde antidepressiva (fluvoxamine)
 - Tizanidine (om de spieren te ontspannen)
 - Metformine (tegen diabetes)
 - Omeprazol (tegen maagzweren en maagzuurreflux).

Waarop moet u letten met roken?

Vertel het uw arts of apotheker als u begint te roken of stopt met roken terwijl u dit middel gebruikt. Roken is van invloed op de bloedwaarden van dit middel en uw dosis moet misschien worden aangepast.

Waarop moet u letten met alcohol?

Het wordt aanbevolen om tijdens de behandeling met mexiletine uw cafeïne-inname met de helft te verminderen, omdat het middel de cafeïneconcentraties in uw bloed kan verhogen.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Als u zwanger wordt terwijl u dit middel gebruikt, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts, aangezien het de voorkeur heeft om dit middel niet te gebruiken als u zwanger bent.

Mexiletine gaat over in de moedermelk. Overleg hierover met uw arts om samen een beslissing te nemen om geen borstvoeding te geven of om te stoppen met/af te zien van de behandeling met mexiletine.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Namuscla kan in zeldzame gevallen vermoeidheid, verwardheid en wazig zicht veroorzaken: bestuur geen voertuig, fiets niet en gebruik geen machines als u hier last van heeft.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen aanvangsdosering is 1 capsule per dag. De arts zal de dosis geleidelijk aan verhogen, afhankelijk van hoe goed het medicijn werkt. De onderhoudsdosering is 1 tot 3 capsules per dag, in te nemen met regelmatige tussenpozen gedurende de dag, zoals aanbevolen.

Neem niet meer dan 3 capsules per dag in.

Uw arts zal ook regelmatig uw behandeling evalueren om er zeker van te zijn dat dit middel nog steeds het beste geneesmiddel voor u is.

Toedieningswijze

Dit middel is voor oraal gebruik (inname via de mond).

Slik de gehele capsule door met een glas water terwijl u staat of rechtop zit. U kunt dit middel tijdens een maaltijd innemen om buikpijn te voorkomen (zie de rubriek 'Mogelijke bijwerkingen').

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem contact op met uw arts als u meer dan de aanbevolen dosis van Namuscla heeft ingenomen. Dit kan heel schadelijk zijn voor uw gezondheid. U of uw partner moet onmiddellijk contact opnemen met

de arts als u een tintelend gevoel in de armen en benen heeft, als u niet helder kunt denken of zich niet kunt concentreren, als u waanvoorstellingen of stuipen heeft, als u voelt dat uw hart langzamer slaat, als u zich duizelig voelt en flauwvalt, als u een flauwvalt of als uw hart stopt met kloppen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen en neem de volgende dosis volgens uw normale schema.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De ernstigste bijwerkingen

Neem contact op met uw arts of ga **onmiddellijk** naar de dichtstbijzijnde spoedeisende hulp als u last krijgt van een van de volgende bijwerkingen:

- Stevens-johnsonsyndroom (SJS): een ernstige allergische reactie met huiduitslag, vaak in de vorm van blaren en zweren in de mond, de ogen en andere slijmvliezen. Dit is een zeer zeldzame bijwerking die kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers.
- Een aandoening, DRESS genaamd, met blaarvorming op de huid en zich onwel voelen met koorts. Dit is een zeer zeldzame bijwerking die kan voorkomen bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers.
- Aritmie en andere stoornissen van het hartritme (atrioventriculair blok, snelle hartslag, ventrikelfibrillatie). Dit zijn vaak voorkomende bijwerkingen die kunnen voorkomen bij 1 op 10 gebruikers, zie de rubriek 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?' voor symptomen en meer informatie.
- Ernstige allergie voor mexiletine (met verschijnselen, zoals ernstige huiduitslag met koorts); dit is een zeer zeldzame bijwerking die bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers voorkomt.

Andere mogelijke bijwerkingen

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- Buikpijn
- Slapeloosheid (slaapproblemen)

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- Slaperigheid
- Hoofdpijn
- Tintelingen in de armen en benen
- Wazig zicht
- Draaiduizeligheid (het gevoel het evenwicht te verliezen)
- Snelle hartslag
- Blozen
- Lage bloeddruk (wat duizeligheid en een flauwtegevoel kan veroorzaken)
- Misselijkheid
- Acne
- Pijn in de armen en benen
- Vermoeidheid
- Zwakte
- Ongemak op de borst
- Malaise (een gevoel van algemeen ongemak en ziekte)

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- Stuipen (toevallen)
- Spraakstoornissen
- Trage hartslag

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers):

- Abnormaal functioneren van de lever (waargenomen na bloedanalyse)

Zeer zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):

- Leverschade, inclusief leverontsteking (hepatitis)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Afname van het aantal witte bloedcellen of bloedplaatjes
- Lupus erythematoses (ziekte van het immuunsysteem)
- Roodheid en schilfering van de huid
- Hallucinaties (zien of horen van iets dat niet aanwezig is)
- Voorbijgaande verwardheid (een tijdelijk onvermogen om helder te denken of om zich te concentreren)
- Dubbel zicht
- Veranderde smaakzin
- Collaps (instorting)
- Opvliegers
- Longfibrose (longziekte)
- Diarree
- Braken
- Verwonding van de slokdarm

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en op de blisterverpakking. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is mexiletinehydrochloride overeenkomend met 166,62 mg mexiletine (in elke harde capsule).
- De andere stoffen in dit middel zijn (maïszetmeel, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, magnesiumstearaat, gelatine, ijzer(III)oxide gehydrateerd [E 172], titaandioxide [E 171]).

Hoe ziet Namuscla eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

De harde capsules (capsules) van Namuscla zijn roodachtige, harde gelatinecapsules gevuld met wit poeder.

Namuscla harde capsules 167 mg zijn verkrijgbaar in blisterverpakkingen met 30, 50, 100 of 200 capsules per doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.