ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Namuscla 167 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient du chlorhydrate de mexilétine, ce qui correspond à 166,62 mg de mexilétine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Les gélules de Namuscla sont des gélules en gélatine rouge-orangé (20 mm) remplies de poudre blanche.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Namuscla est indiqué dans le traitement symptomatique de la myotonie chez les patients adultes atteints de troubles myotoniques non-dystrophiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Avant de commencer le traitement par mexilétine,

- une évaluation cardiaque détaillée et approfondie doit être réalisée. Pendant toute la durée du traitement par mexilétine, la surveillance cardiaque doit être poursuivie et adaptée en fonction de la santé cardiaque du patient (voir rubriques 4.3 et 4.4)
- une évaluation électrolytique doit être effectuée sur chaque patient avant l'instauration d'un traitement par mexilétine, et tout déséquilibre électrolytique doit être corrigé avant l'administration de mexilétine (voir rubrique 4.4).

Posologie

La dose initiale recommandée de mexilétine est de 167 mg par jour (1 gélule par jour). Après au moins 1 semaine de traitement, en fonction de la réponse clinique, la dose quotidienne peut être augmentée à 333 mg par jour (2 gélules par jour). Après au moins une deuxième semaine de traitement, en fonction de la réponse clinique, la dose quotidienne peut être augmentée à 500 mg par jour (3 gélules par jour). La dose en traitement d'entretien varie de 167 mg à 500 mg (1 à 3 gélules par jour) en prises régulières au cours de la journée, en fonction de l'intensité des symptômes et de la réponse clinique, le cas échéant.

La posologie ne doit pas excéder 500 mg/jour. Une réévaluation régulière doit être mise en place afin d'arrêter à long terme le traitement chez un patient n'y répondant pas ou ne tirant aucun bénéfice du traitement..

En cas de modification de la dose de mexilétine ou en cas d'administration concomitante de médicaments susceptibles d'altérer la conduction cardiaque, les patients doivent être étroitement suivis par ECG (en particulier les patients atteints de troubles de la conduction cardiaque) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5).

Personnes âgés
L'expérience avec la mexilétine chez les patients atteints de troubles myotoniques âgés de 65 ans ou plus est limitée. D'après les propriétés pharmacocinétiques de la mexilétine, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

Troubles hépatiques
La mexilétine doit être utilisée avec précaution chez les patients atteints de troubles hépatiques légers (score Child-Pugh 5 à 6) ou modérés (score Child-Pugh 7 à 9). En effet, chez ces patients, il est recommandé de n'augmenter la dose qu'après au moins 2 semaines de traitement.
L'expérience concernant la mexilétine chez les patients atteints de troubles hépatiques sévères est limitée. C'est pourquoi la mexilétine ne doit pas être utilisée dans cette population de patients..

Troubles rénaux
Aucun ajustement posologique n'est considéré comme nécessaire chez les patients atteints de troubles rénaux légers à modérés. L'expérience avec la mexilétine chez les patients atteints de troubles rénaux sévères est limitée. Par conséquent, l'utilisation de mexilétine n'est pas recommandée dans cette population de patients.

Population pédiatrique
La sécurité d'emploi et l'efficacité de la mexilétine chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Les gélules entières doivent être avalées entières, avec un verre d'eau, en évitant la position allongée. En cas d'intolérance digestive, les gélules doivent être prises au cours d'un repas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypersensibilité à un quelconque anesthésique local.
- Tachyarythmie ventriculaire.
- Bloc cardiaque complet (c'est-à-dire bloc auriculo-ventriculaire du troisième degré) ou tout autre type de bloc cardiaque susceptible d'évoluer vers un bloc complet (bloc auriculo-ventriculaire du premier degré avec un intervalle PR sensiblement allongé (≥ 240 ms) et/ou un complexe QRS large (≥ 120 ms), bloc auriculo-ventriculaire du second degré, bloc de branche, bloc bifasciculaire et bloc trifasciculaire).
- Infarctus du myocarde (aigu ou antécédent d'infarctus), ou ondes Q anormales.
- Pathologie coronarienne symptomatique.
- Insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection moyenne (40-49 %) ou réduite (< 40 %).
- Tachyarythmie atriale, fibrillation ou flutter auriculaire.
- Dysfonctionnement du nœud sinusal (dont rythme sinusal < 50 bpm).
- Administration concomitante à des médicaments provoquant des torsades de pointe (voir rubrique 4.5).
- Administration concomitante à des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets arythmogènes cardiaques

La mexilétine peut provoquer une arythmie ou accentuer une arythmie préexistante, qu'elle soit diagnostiquée ou non (voir également les rubriques 4.3 et 4.5).

Avant de commencer un traitement par mexilétine, une évaluation cardiaque détaillée et approfondie (ECG, monitoring Holter sur 24-48 heures et échocardiographie) doit être réalisée par un(e) cardiologue chez tous les patients afin de déterminer la tolérance cardiaque à la mexilétine. Une évaluation cardiaque est recommandée peu après le début du traitement (par ex. dans les 48 heures).

Pendant toute la durée du traitement par mexilétine, et en fonction des modifications posologiques, la surveillance cardiaque des patients doit être adaptée, en fonction de la santé cardiaque du patient :

- Chez les patients sans aucune anomalie cardiaque, un suivi régulier par ECG est recommandé (tous les 2 ans ou plus souvent si nécessaire).
- Chez les patients présentant des anomalies cardiaques et chez les patients susceptibles de développer ce type d'anomalies, une évaluation cardiaque détaillée, notamment par ECG, doit être réalisée avant et après toute augmentation de posologie.
- Pendant le traitement d'entretien, une évaluation cardiaque détaillée, notamment par ECG, monitoring Holter sur 24-48 heures et échocardiographie, est recommandée au moins une fois par an, ou plus souvent si cela est jugé nécessaire dans le cadre de l'évaluation cardiaque de routine.

Les patients doivent être informés des premiers symptômes d'arythmie (évanouissement, palpitations, douleurs thoraciques, essoufflement, étourdissements, lipothymie et syncope) et de la nécessité de contacter un service médical d'urgence immédiatement en cas de symptôme d'arythmie.

Pour les affections cardiaques qui ne sont pas indiquées à la rubrique 4.3, le bénéfice des effets antimyotoniques de la mexilétine doit être évalué par rapport au risque de complications cardiaques au cas par cas.
La mexilétine doit être arrêtée immédiatement si des anomalies de la conduction cardiaque ou si l'une des contre-indications indiquées à la rubrique 4.3 est détectée.

Un déséquilibre électrolytique, tel qu'une hypokaliémie, une hyperkaliémie ou une hypomagnésémie, peut augmenter les effets pro-arythmiques de la mexilétine. Par conséquent, un bilan électrolytique doit être réalisé chez tous les patients avant l'instauration du traitement par mexilétine. Un déséquilibre électrolytique doit être corrigé avant l'administration de la mexilétine et contrôlé pendant toute la durée du traitement (à une fréquence à adapter au cas par cas).

Des concentrations accrues de caféine, survenant avec l'administration concomitante de mexilétine pourraient être inquiétantes chez les patients atteints d'arythmie cardiaque (voir rubrique 4.5).

<u>Syndrome DRESS (réaction médicamenteuse avec éruption cutanée, éosinophilie et symptômes systémiques)</u>

Le syndrome DRESS désigne un syndrome qui, dans sa forme complète, se manifeste par des éruptions cutanées sévères, une fièvre, une lymphadénopathie, une hépatite, des anomalies hématologiques avec éosinophilie et lymphocytes atypiques, et peut toucher d'autres organes. Les symptômes surviennent généralement 1 à 8 semaines après l'exposition au médicament. Les manifestations systémiques sévères sont responsables d'un taux de mortalité de 10 %. L'incidence observée du syndrome DRESS est de 1/1 000 à 1/10 000 patients traités.
Plusieurs médicaments comme les anticonvulsivants, les antibiotiques, ainsi que la mexilétine ont été identifiés comme étant des causes possibles de ce syndrome. Les patients ayant une hypersensibilité connue à la mexilétine ou tout autre composant de ce produit ou à un quelconque anesthésique local présentent un risque élevé de développer un syndrome DRESS et ne doivent pas recevoir de mexilétine (voir rubrique 4.3).

<u>Épilepsie</u>

Les patients épileptiques doivent être surveillés, car la mexilétine peut augmenter la fréquence des épisodes de crise.

Polymorphisme du CYP2D6

Le polymorphisme du CYP2D6 peut modifier la pharmacocinétique de la mexilétine (voir rubrique 5.2). Une exposition systémique supérieure est attendue chez les patients qui sont des métaboliseurs lents du CYP2D6 ou qui prennent des médicaments inhibant le CYP2D6 (voir rubrique 4.5). Un intervalle d'au moins 7 jours avant une augmentation posologique doit être observé pour s'assurer que les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes et que la mexilétine est bien tolérée chez tous les patients, quel que soit le polymorphisme du CYP450.

Dépistage de drogues

La mexilétine peut présenter une réactivité croisée dans différents tests de dépistage des amphétamines, ce qui peut entraîner un résultat faussement positif lors d'un test urinaire de dépistage des amphétamines en cas de prise de mexilétine.

Tabagisme

Le tabagisme modifie la pharmacocinétique de la mexilétine (voir rubrique 4.5). La dose de mexilétine pourra être augmentée si un patient commence à fumer et être diminuée si un patient fumeur arrête sa consommation de tabac.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

Antiarythmiques, provoquant notamment des torsades de points (antiarythmiques de classe Ia, Ic, III) :
L'administration concomitante de mexilétine et d'antiarythmiques provoquant des torsades de pointe (*classe Ia* : quinidine, procaïnamide, disopyramide, ajmaline ; *classe Ic* : encaïnide, flecaïnide, propafénone, moricizine ; *classe III* : amiodarone, sotalol, ibutilide, dofétilide, dronédarone, vernakalant) augmente le risque de torsades de pointe potentiellement fatales. L'utilisation concomitante de mexilétine et de médicaments antiarythmiques provoquant des torsades de pointe est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Autres antiarythmiques (classes Ib, II, IV) :
L'administration concomitante de mexilétine et d'autres antiarythmiques (*classe Ib* : lidocaïne, phénytoïne, tocaïnide ; *classe II*: propranolol, esmolol, timolol, métoprolol, aténolol, carvédilol, bisoprolol, nébivolol ; *classe IV* : vérapamil, diltiazem) n'est pas recommandée, sauf exceptionnellement, en raison du risque majoré de réactions indésirables cardiaques (voir rubrique 4.4).

Interactions pharmacocinétiques

Effet d'autres médicaments sur la mexilétine

La mexilétine est un substrat pour les voies métaboliques impliquant les enzymes hépatiques ; il est attendu que l'inhibition ou la stimulation de ces enzymes altère les concentrations plasmatiques de mexilétine.

Inhibiteurs du CYP1A2 et CYP2D6
L'administration concomitante de mexilétine et d'un inhibiteur des enzymes hépatiques (inhibiteur du CYP1A2 : ciprofloxacine, fluvoxamine, propafénone ; inhibiteur du CYP2D6 : propafénone, quinidine) augmente de façon significative l'exposition, et donc le risque associé de réactions indésirables à la mexilétine.
Dans une étude d'interaction à une seule dose, la clairance de la mexilétine a diminué de 38 % après une administration concomitante de fluvoxamine, un inhibiteur du CYP1A2.

Par conséquent, un bilan clinique et un ECG, ainsi que l'adaptation de la dose de mexilétine peuvent être indiqués pendant toute la durée d'un traitement par inhibiteur du CYP1A2 ou du CYP2D6 et après un tel traitement.

Inducteurs du CYP1A2 et du CYP2D6
L'administration concomitante de mexilétine et d'un inducteur des enzymes hépatiques (inducteur du CYP1A2 : oméprazole ; inducteur du CYP2D6 : phénytoïne, rifampicine) peut augmenter la clairance et la vitesse d'élimination de la mexilétine en raison d'un métabolisme hépatique accéléré, ce qui résulte en une diminution des concentrations plasmatiques et de la demi-vie de la mexilétine.
Dans une étude clinique, l'administration concomitante de mexilétine et de phénytoïne a entraîné une diminution significative de l'exposition à la mexilétine ($p < 0,003$) en raison d'une clairance accélérée, comme en témoigne la diminution significative de la demi-vie d'élimination (17,2 à 8,4 heures, $p < 0,02$).
Par conséquent, en fonction de la réponse clinique, la dose de mexilétine doit être adaptée pendant et après le traitement par un inducteur enzymatique.

Après l'administration orale d'une dose unique (de 167 mg) et de plusieurs doses (83 mg deux fois par jour pendant 8 jours) de mexilétine, la clairance totale de la mexilétine était significativement supérieure chez les fumeurs (1,3 à 1,7 fois supérieure) en raison d'une induction du CYP1A2 entraînant par conséquent une diminution de la demi-vie d'élimination et donc de l'exposition au médicament. La dose de mexilétine pourra être augmentée si un patient commence à fumer pendant le traitement par mexilétine et être diminuée si un patient fumeur arrête sa consommation de tabac.

Effets de la mexilétine sur d'autres médicaments

Le potentiel de la mexilétine en tant que responsable d'interactions médicamenteuses n'est pas connu. Les patients traités de manière concomitante par d'autres médicaments doivent faire l'objet d'une surveillance particulière, en mettant particulièrement l'accent sur les médicaments ayant une marge thérapeutique étroite.

Substrats du CYP1A2
La mexilétine est un inhibiteur puissant du CYP1A2 ; par conséquent, l'administration concomitante de mexilétine et de produits métabolisés par le CYP1A2 (tels que la théophylline, la caféine, la lidocaïne ou la tizanidine) peut être associée à des élévations des concentrations plasmatiques du médicament concomitant, ce qui pourrait augmenter ou prolonger son effet thérapeutique et/ou ses effets indésirables, en particulier si la mexilétine est administrée de façon concomitante avec les substrats du CYP1A2 ayant une marge thérapeutique étroite, par exemple, la théophylline et la tizanidine.
Les concentrations sanguines du substrat du CYP1A2 doivent être surveillées, en particulier lorsque la dose de mexilétine est modifiée. Un ajustement approprié de la posologie du substrat du CYP1A2 doit être envisagé.

Caféine
Dans une étude clinique menée chez 12 sujets (5 sujets sains et 7 patients avec arythmies cardiaques), la clairance de la caféine a été diminuée de 50 % après l'administration de mexilétine. L'augmentation des concentrations de caféine survenant en cas d'administration concomitante de mexilétine peut être préoccupante chez les patients présentant des arythmies cardiaques. Il est, par conséquent, recommandé de diminuer l'apport en caféine pendant le traitement par mexilétine.

Substrats de l'OCT2
Le transporteur-2 de cations organiques (OCT2) constitue une voie importante de capture des composés cationiques dans les reins. La mexilétine peut interagir avec les médicaments transportés par l'OCT2 (tels que la metformine et le dofétilide).
Si la mexilétine et d'autres substrats de l'OCT2 doivent être utilisés de manière concomitante, les concentrations sanguines du substrat de l'OCT2 doivent être surveillées, en particulier lorsque la dose de mexilétine est modifiée. Un ajustement approprié de la posologie du substrat de l'OCT2 doit être envisagé.

Substrats d'autres enzymes et transporteurs
Les interactions potentielles entre la mexilétine et les substrats d'autres enzymes et transporteurs courants n'ont pas encore été évaluées ; il est actuellement contre-indiqué d'utiliser de façon concomitante la mexilétine et un substrat ayant une marge thérapeutique étroite, tel que la digoxine, le lithium, la phénytoïne, la théophylline ou la warfarine (voir rubrique 4.3).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas ou peu de données sur l'utilisation de la mexilétine chez la femme enceinte. Des données cliniques limitées sur l'utilisation de la mexilétine chez les femmes enceintes montrent que la mexilétine traverse la barrière placentaire et atteint le fœtus. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).
Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de mexilétine pendant la grossesse.

Allaitement

La mexilétine est excrétée dans le lait maternel. Il n'existe pas de données suffisantes sur les effets de la mexilétine chez les nouveaux-nés/nourrissons. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de ne pas initier un traitement par mexilétine doit se prendre en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Les effets de la mexilétine sur la reproduction chez l'homme n'ont pas été étudiés. Les études effectuées chez l'animal avec la mexilétine n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La mexilétine a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Fatigue, confusion et vision floue peuvent survenir suite à l'administration de mexilétine (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés chez les patients traités par mexilétine sont les douleurs abdominales (12 %), l'insomnie (12 %) et les vertiges (8 %).
Les effets indésirables les plus graves signalés chez les patients traités par mexilétine sont le DRESS et les arythmies (bloc auriculo-ventriculaire, arythmie, fibrillation ventriculaire).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Un tableau des effets indésirables par CSO (classe de système d'organe) et par fréquence est présenté ci-dessous, les effets les plus fréquents étant mentionnés en premier, conformément aux recommandations suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables très fréquents et fréquents sont issus des données de l'étude MYOMEX ; les effets indésirables moins fréquents sont issus des données post-AMM. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant.

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquence indéterminée	Leucopénie, Thrombopénie
Affections du système immunitaire	Très rare	Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques
	Fréquence indéterminée	Syndrome de type lupus, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson
Affections psychiatriques	Très fréquent	Insomnie
	Fréquent	Somnolence
	Fréquence indéterminée	Hallucinations, État de confusion
Affections du système nerveux	Fréquent	Maux de tête, Paresthésie, Vision floue
	Peu fréquent	Convulsion, Troubles de l'élocution
	Fréquence indéterminée	Diplopie, Dysgueusie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Vertiges
Affections cardiaques	Fréquent	Tachycardie
	Peu fréquent	Bradycardie
	Fréquence indéterminée	Bloc auriculo-ventriculaire
Affections vasculaires	Fréquent	Bouffées congestives, Hypotension
	Fréquence indéterminée	Collapsus circulatoire, Bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée	Fibrose pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Douleurs abdominales
	Fréquent	Nausées
	Fréquence indéterminée	Diarrhée, Vomissements, Ulcères et perforations de l'œsophage
Affections hépato-biliaires	Rare	Anomalies de la fonction hépatique
	Très rare	Lésion hépatiques induite par un médicament, Affection hépatique, Hépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Acné
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Douleurs aux extrémités
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue, Asthénie, Gêne thoracique, Malaise

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Symptômes

Des cas de décès ont été rapportés suite à des surdosages aigus après l'ingestion de 4,4 g de chlorhydrate de mexilétine, mais des cas de survie ont également été rapportés suite à un surdosage aigu d'environ 4 g de chlorhydrate de mexilétine par voie orale.

Le surdosage en mexilétine a notamment conduit à des symptômes de troubles neurologiques (paresthésie, confusion, hallucinations, crises convulsives) et de troubles cardiaques (bradycardie sinusale, hypotension, collapsus et, dans les cas extrêmes, arrêt cardiaque).

Prise en charge du surdosage

Le traitement est essentiellement symptomatique. La gravité des symptômes peut nécessiter une surveillance à l'hôpital. En cas de bradycardie avec hypotension, l'atropine en intraveineuse doit être utilisée. En cas de crise convulsive, des benzodiazépines doivent être utilisées.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : traitement cardiaque, antiarythmiques, classe Ib, code ATC : C01BB02.

Mécanisme d'action

La mexilétine bloque les canaux sodiques avec une puissance accrue dans les situations d'explosion des potentiels d'action (bloc dépendant de l'utilisation) et/ou d'une dépolarisation prolongée (bloc voltage-dépendant), comme c'est le cas dans les tissus lésés, plutôt que sur l'excitabilité physiologique (bloc au repos ou bloc tonique). Par conséquent, la mexilétine est principalement active sur les fibres musculaires sujettes aux décharges répétées (telles que les muscles squelettiques). Elle soulage les symptômes myotoniques en diminuant la raideur musculaire via la réduction du retard de relaxation musculaire.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité d'emploi de la mexilétine dans la myotonie non-dystrophique ont été évaluées dans MYOMEX, une étude transversale (2 périodes de traitement de 18 jours), multicentrique, menée en double aveugle, contrôlée contre placebo avec une période sans traitement de 4 jours, chez 13 patients atteints de myotonie congénitale (MC) et chez 12 patients atteints de paramyotonie congénitale (PC). L'âge de la population globale de l'étude allait de 20 à 66 ans et environ 2/3 des patients étaient des hommes.
Les patients présentant des symptômes myotoniques qui ont impliqué au moins 2 territoires et qui ont eu un impact sur au moins 3 activités quotidiennes ont été inclus dans l'étude. Les patients ont été randomisés selon un schéma transversal, avec passage à une séquence comprenant les 2 traitements suivants : a) mexilétine, débutée à 167 mg/jour et titrée par paliers de 167 mg tous les 3 jours jusqu'à atteindre une dose maximale de 500 mg/jour en 1 semaine ou b) placebo.[1]

[1] Le rapport d'étude clinique fait référence à une dose de 200 mg, ce qui correspond à la quantité de chlorhydrate de mexilétine (correspondant à 166,62 mg de mexilétine base).

Le critère principal d'efficacité pour la MC comme pour la PC était le score de sévérité de la raideur, auto-évaluée par les patients sur une échelle visuelle analogique (EVA). L'EVA est construite comme une mesure absolue, représentée par une ligne horizontale droite de 100 mm avec les critères d'évaluations « aucune raideur » (0) et « pire raideur possible » (100). Les critères d'évaluation secondaires étaient l'évolution de la qualité de vie liée à la santé, mesurée par une échelle de qualité de vie neuromusculaire individualisée (INQoL) et le temps nécessaire pour se lever d'une chaise, faire le tour de la chaise en marchant et se rassoir sur la chaise (test de la chaise).
Les résultats pour le critère d'évaluation principal et les principaux critères d'évaluation secondaires sont résumés dans le tableau ci-dessous.

	Mexilétine	Placebo
Analyse principale **Score de raideur (EVA) (mm)**		
Nombre de sujets	25	25
Valeur EVA médiane à la référence	71,0	81,0
Valeur EVA médiane au jour 18	16,0	78,0
Évolution absolue de la valeur EVA médiane par rapport à la référence	-42,0	2,0
Pourcentage de patients avec une évolution de la valeur EVA médiane ≥ 50 mm au jour 18 par rapport à la référence	12/21 (57,1 %)	3/22 (13,6 %)
Effet du traitement (modèle linéaire à effets mixtes)	p < 0,001	
Analyse secondaire **Test(s) de la chaise**		
Nombre de sujets	25	25
Valeur médiane (E-T) à la référence	7,3 (3,5)	
Valeur médiane (E-T) au jour 18	5,2 (1,6)	7,5 (4,1)
Évolution absolue de la médiane (E-T) par rapport à la référence	-2,1 (2,9)	0,2 (1,6)
Effet du traitement (test de Wilcoxon signé par rangs)	p = 0,0007	
Analyse secondaire **Qualité de vie neuromusculaire individualisée - Qualité de vie globale**		
Nombre de sujets	25	25
Valeur médiane à la référence	51,1	
Valeur médiane au jour 18	23,3	48,3
Évolution absolue de la médiane par rapport à la référence	-25,0	1,1
Effet du traitement (modèle linéaire à effets mixtes)	p < 0,001	
Analyse secondaire **Indice d'efficacité par l'impression globale clinique (IGC)**		
Nombre de sujets	25	25
IGC jugée efficace par les investigateurs	22 (91,7 %)	5 (20,0 %)
IGC jugée efficace par les patients	23 (92,0 %)	6 (24,0 %)
Effet du traitement (test de Mc Nemar)	p < 0,001	
Analyse secondaire **Préférence entre les 2 périodes de traitement**		
Nombre de sujets	25	25
Période préférée	20 (80,0 %)	5 (20,0 %)
Effet du traitement (test binomial)	p = 0,0041	
Analyse secondaire **Échelle clinique de la myotonie - Score global de sévérité**		
Nombre de sujets	25	25
Valeur médiane (E-T) à la référence	53,8 (10,0)	
Valeur médiane (E-T) au jour 18	24,0 (17,1)	47,6 (23,3)
Évolution absolue de la médiane (E-T) par rapport à la référence	-29,8 (16,0)	-6,2 (19,0)
Effet du traitement (modèle linéaire à effets mixtes)	p < 0,001	
Analyse secondaire **Échelle clinique de la myotonie - Score global d'invalidité**		
Nombre de sujets	25	25
Valeur médiane (E-T) à la référence	7,8 (2,8)	
Valeur médiane (E-T) au jour 18	2,7 (2,6)	7,0 (3,8)
Évolution absolue de la médiane (E-T) par rapport à la référence	-5,1 (3,1)	-0,8 (3,4)
Effet du traitement (modèle linéaire à effets mixtes)	p < 0,001	

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de présenter les résultats d'études menées avec Namuscla dans tous les sous-ensembles de la population pédiatrique dans le traitement symptomatique des troubles myotoniques (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration par voie orale, la mexilétine est rapidement et presque complètement absorbée, avec une biodisponibilité absolue d'environ 90 % chez les sujets sains. La concentration plasmatique maximale après administration orale est atteinte en 2 à 3 heures. Il n'a pas été observé d'accumulation notable de mexilétine après administration réitérée.
La prise alimentaire n'a pas d'effet sur la vitesse ou le volume d'absorption de la mexilétine. Par conséquent, la mexilétine peut être prise au cours des repas ou en dehors de repas.

Distribution

La mexilétine se distribue rapidement et largement dans l'organisme ; son volume de distribution varie de 5 à 9 l/kg chez les personnes en bonne santé.
La fixation de la mexilétine aux protéines plasmatiques est faible (55 %).
La mexilétine traverse la barrière placentaire et diffuse dans le lait maternel.

Biotransformation

La mexilétine est principalement (90 %) métabolisée dans le foie, la voie principale étant le métabolisme du CYP2D6, bien qu'elle soit également un substrat pour le CYP1A2. L'élimination métabolique se fait par différentes voies, notamment l'hydroxylation aromatique et aliphatique, la désalkylation, la désamination et la N-oxydation. Plusieurs des métabolites qui en résultent sont ensuite soumis à une glucoro-conjugaison (métabolisme de phase II) ; la p-hydroxymexilétine, l'hydroxyméthylmexilétine et la N-hydroxymexilétine sont parmi les métabolites majeurs.
L'influence du phénotype CYP2D6 sur le métabolisme de la mexilétine a été largement étudiée. La pharmacocinétique de la mexilétine se caractérise par une clairance totale et rénale significativement plus faible, en raison d'une demi-vie d'élimination plus longue, d'une exposition plus élevée et d'un volume de distribution moindre chez les métaboliseurs lents que chez les métaboliseurs rapides.

Environ 10 % sont excrétés sous forme inchangée par voie rénale.

Élimination

La mexilétine s'élimine lentement chez l'homme (avec une demi-vie d'élimination moyenne de 10 heures, allant de 5 à 15 heures).
L'élimination de la mexilétine se fait essentiellement par voie rénale (90 % de la dose dont 10 % sous forme inchangée).

L'excrétion de la mexilétine peut augmenter lorsque le pH urinaire est acide, par rapport à un pH normal ou alcalin. Dans une étude clinique, 51 % de la dose de mexilétine a été excrétée par voie rénale à un pH urinaire de 5, contre 10 % à un pH normal. Les variations du pH urinaire ne devraient pas affecter l'efficacité ou la sécurité.

Linéarité/non-linéarité

Une relation linéaire entre la dose de mexilétine et la concentration plasmatique a été observée aux doses de 83 à 500 mg.

Populations particulières

Polymorphisme du CYP2D6
Le polymorphisme du CYP2D6 altère la pharmacocinétique de la mexilétine. Les personnes qui sont des métaboliseurs lents (ML) du CYP2D6 présentent des concentrations de mexilétine supérieures à celles de métaboliseurs intermédiaires (MI) du CYP2D6, des métaboliseurs rapides (c'est-à-dire, normaux) ou aux métaboliseurs ultra-rapides (MUR). Le pourcentage des populations de différentes origines ethniques dans ces différentes catégories est présenté dans le tableau ci-dessous.

Origine ethnique	**Métaboliseurs lents (ML)**	**Métaboliseurs intermédiaires (MI)**	**Métaboliseurs ultra-rapides (MUR)**
Caucasienne	Jusqu'à 10 %	1-2 %	Jusqu'à 10 %
Africaine	Jusqu'à 10 %	-	Jusqu'à 5 %
Asiatique	Jusqu'à 5 %	plus de 50 %	Jusqu'à 2 %

Poids
Dans des analyses de pharmacocinétique de population, le poids s'est avéré avoir une influence sur la pharmacocinétique de la mexilétine.

Âge
Il n'y a pas d'effet clinique significatif de l'âge sur l'exposition à la mexilétine chez l'adulte.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée (portant notamment sur la pharmacologie de sécurité et des fonctions de reproduction et de développement), n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.
Les principaux effets observés chez le rat et/ou le chien étaient : vomissements, diarrhée, tremblements, ataxie, convulsions et tachycardie. Toutefois, ces études n'ont pas été menées selon les normes actuelles et leur pertinence clinique est, par conséquent, incertaine.
Ces études menées chez le rat sur la cancérogénèse étaient négatives, mais elles n'ont pas été menées selon les normes actuelles et leur pertinence clinique est, par conséquent, incertaine. Le potentiel génotoxique négatif n'indique pas une augmentation du risque cancérogène du traitement par la mexilétine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu d'une gélule

Amidon de maïs
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

Enveloppe des gélules

Hydroxyde de fer (III) (E172)
Dioxyde de titane (E171)
Gélatine

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules de Namuscla 167 mg se présentent dans des plaquettes thermoformées en aluminium/PVC/PVDC contenant 30, 50, 100 ou 200 gélules dans une boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/18/1325/001 - 004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 18.12.2018
Date du dernier renouvellement : 09.08.2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Avant le lancement de Namuscla dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) doit s'entendre sur le contenu et la forme du programme pédagogique, notamment les moyens de communication, les modes de distribution et tout autre aspect du programme, avec l'autorité nationale compétente.

Afin de prévenir et/ou réduire les risques importants identifiés d'arythmie cardiaque chez les patients atteints de dystrophie myotonique (usage hors AMM) et de diminution de la clairance du Namuscla, d'où le risque d'effets indésirables chez les patients présentant une insuffisance hépatique, le titulaire de l'AMM veillera à ce que, dans chaque État membre où Namuscla est commercialisé, tous les professionnels de santé et les patients reçoivent respectivement :

- un guide pédagogique pour les professionnels de santé ;
- une carte d'alerte du patient.

Le guide pédagogique pour les professionnels de santé, qui doit toujours être lu en même temps que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) avant de prescrire Namuscla, doit contenir les éléments clés suivants :

- Les informations sur le risque d'arythmie cardiaque chez les patients prenant Namuscla ;

- Les directives pour identifier (et exclure) les patients présentant un risque accru de développer une arythmie résultant du traitement par Namuscla ;

- Les contre-indications avec Namuscla pouvant augmenter la susceptibilité aux arythmies ;

- Avant de commencer le traitement, les professionnels de santé doivent réaliser une évaluation cardiaque détaillée et approfondie chez tous les patients afin de déterminer la tolérance cardiaque de Namuscla. Une évaluation cardiaque est également recommandée peu de temps après le début du traitement par Namuscla (par exemple, dans les 48 heures).

- Pendant toute la durée du traitement par Namuscla :

    - chez les patients ne présentant aucune anomalie cardiaque, un suivi par électrocardiogramme (ECG) doit être effectué périodiquement (tous les 2 ans ou plus fréquemment, si cela est jugé nécessaire) ;

    - chez les patients présentant des anomalies cardiaques et chez les patients susceptibles de développer ce type d'anomalies, une évaluation cardiaque détaillée, notamment par ECG doit être réalisée avant et après toute augmentation posologique. Pendant le traitement d'entretien, une évaluation cardiaque détaillée comprenant un ECG, un monitorage Holter 24-48 heures et une échocardiographie, est recommandée au moins une fois par an, ou plus fréquemment si cela est jugé nécessaire dans le cadre d'une évaluation cardiaque de routine.
- Namuscla doit être arrêté immédiatement si le patient développe des anomalies cardiaques, ne répond pas au traitement à long terme par Namuscla ou n'en tire aucun bénéfice ;

- Souligner le risque de diminution de la clairance du Namuscla chez les patients présentant une insuffisance hépatique et indiquer comment traiter ces patients afin de la prévenir, en assurant un titrage prudent de Namuscla chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (augmentation de la dose après au moins 2 semaines de traitement). Namuscla ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave ;

- Les professionnels de santé doivent conseiller les patients sur :

    - le risque d'arythmie cardiaque (en les informant sur les symptômes de l'arythmie, en les conseillant de contacter immédiatement leur professionnel de santé ou les services des urgences s'ils présentent l'un de ces symptômes) ;

    - le risque de diminution de la clairance du Namuscla chez les patients présentant une insuffisance hépatique (en conseillant aux patients d'informer leur professionnel de santé s'ils présentent un trouble hépatique sous-jacent) ;

- Déclaration des effets indésirables chez les patients utilisant Namuscla.

La carte d’alerte du patient (format de poche), à remettre par le prescripteur et à lire en même temps que la notice, doit contenir les messages clés suivants :

- Les patients doivent porter la carte sur eux en permanence et la montrer aux professionnels de santé lors de toutes les visites médicales autres que le prescripteur (par exemple, les professionnels de santé des services des urgences) ;

- Inviter à noter les coordonnées du patient, le médecin traitant et la date de début du traitement par Namuscla ;

- Informer les patients que les professionnels de santé doivent réaliser une évaluation cardiaque détaillée et approfondie avant de commencer le traitement par Namuscla et pendant toute sa durée ;

- Pendant le traitement par Namuscla, les patients doivent informer le professionnel de santé des médicaments qu’ils prennent ou des nouveaux médicaments avant de commencer à les prendre ;

- Informations sur les symptômes d’arythmie cardiaque susceptibles de mettre la vie en danger et sur les cas où les patients doivent consulter un professionnel de santé ;

- Les patients ne doivent pas prendre plus de 3 gélules de Namuscla par jour ou une double dose pour compenser la dose oubliée.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Namuscla 167 mg, gélule
mexilétine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient du chlorhydrate de mexilétine, correspondant à 166,62 mg de mexilétine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 gélules
50 gélules
100 gélules
200 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Namuscla 167

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS THERMOSOUDÉS

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Namuscla 167 mg, gélules
mexilétine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Lupin Europe GmbH

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Namuscla 167 mg, gélule
mexilétine

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Une **carte d'alerte** est distribuée avec Namuscla pour vous rappeler, ainsi qu'au personnel médical, le risque d'arythmie cardiaque. **Lisez la carte d'alerte en même temps que cette notice et portez la carte sur vous en permanence.**

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Namuscla et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Namuscla
3. Comment prendre Namuscla
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Namuscla
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Namuscla et dans quels cas est-il utilisé

Namuscla est un médicament qui contient la substance active mexilétine.

Namuscla est utilisé pour traiter les symptômes de la myotonie (lorsque les muscles se détendent lentement et difficilement après avoir été contractés) chez les adultes atteints de troubles myotoniques non-dystrophiques, qui sont provoqués par des anomalies génétiques de la fonction musculaire. Namuscla améliore les symptômes de raideur musculaire et aide le patient à effectuer ses activités quotidiennes.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Namuscla

Ne prenez jamais Namuscla
- si vous êtes allergique à la mexilétine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous êtes allergique à n'importe quel anesthésique local
- si vous avez eu une crise cardiaque
- si votre cœur ne fonctionne pas suffisamment bien
- si vous avez une affection cardiaque qui provoque des battements irréguliers de votre cœur
- si votre cœur bat trop vite
- si les vaisseaux sanguins de votre cœur sont abîmés
- si vous prenez également certains médicaments pour traiter des troubles du rythme cardiaque (voir « Autres médicaments et Namuscla »)
- si vous prenez également certains médicaments ayant une marge thérapeutique étroite (voir « Autres médicaments et Namuscla »).

En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Namuscla si vous avez :

- des problèmes de cœur
- des problèmes de foie
- des problèmes de reins
- un taux sanguin de potassium bas ou élevé
- un taux sanguin de magnésium bas
- de l'épilepsie

Fonction cardiaque

Avant de débuter le traitement par Namuscla, vous passerez des examens pour vérifier comment fonctionne votre cœur, notamment un ECG (électrocardiogramme). Ces examens seront également réalisés régulièrement pendant le traitement par Namuscla, ainsi qu'avant et après une modification de votre dose de Namuscla. La fréquence de ces examens dépendra de la santé de votre cœur.
Si vous ou votre médecin décelez un quelconque trouble du rythme cardiaque ou l'une des affections indiquées à la rubrique « Ne prenez jamais Namuscla », votre médecin mettra fin à votre traitement par Namuscla.

Si vous remarquez des modifications de votre rythme cardiaque (le cœur bat plus vite ou plus lentement), si vous ressentez comme des papillonnements ou une douleur dans la poitrine, si vous avez des difficultés à respirer, si vous avez des étourdissements, si vous transpirez ou si vous vous évanouissez, vous devez **immédiatement contacter un service de soins d'urgence**.

Certains patients peuvent présenter une concentration sanguine de Namuscla plus élevée en raison d'une dégradation plus lente dans le foie. Il pourra donc être nécessaire d'ajuster la dose en conséquence.

Votre médecin pourrait mesurer vos taux de potassium et de magnésium sanguins avant d'instaurer le traitement par Namuscla et pendant le traitement par Namuscla.

Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)

Si vous êtes hypersensible à la mexilétine ou à tout autre ingrédient de ce produit ou à tout anesthésique local, ne prenez pas Namuscla et contactez immédiatement votre médecin. Les symptômes d'hypersensibilité et de DRESS comprennent de la fièvre, une éruption cutanée accompagnée de cloques, un gonflement du visage et un gonflement des ganglions lymphatiques.

Enfants et adolescents
Namuscla ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Namuscla
Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Ne prenez pas Namuscla avec certains autres médicaments destinés à traiter les troubles du rythme cardiaque (quinidine, procaïnamide, disopyramide, ajmaline, encaïnide, flécaïnide, propafénone, moricizine, amiodarone, sotalol, ibutilide, dofétilide, dronédarone, vernakalant). Voir rubrique « Ne prenez jamais Namuscla ». Prendre Namuscla avec l'un de ces autres médicaments augmente le risque de problèmes du rythme cardiaque graves appelés torsades de pointe.

Ne prenez pas Namuscla avec certains médicaments qui ont ce que l'on appelle une marge thérapeutique étroite (il s'agit de médicaments pour lesquels de petites différences de doses ou de concentrations dans le sang peuvent avoir un impact sur l'effet du médicament ou sur les effets indésirables). Il s'agit par exemple de la digoxine (pour les problèmes cardiaques), le lithium

(stabilisateur de l'humeur), la phénytoïne (pour le traitement de l'épilepsie), la théophylline (contre l'asthme) et la warfarine (contre les caillots sanguins).

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des médicaments suivants car ils peuvent affecter ou être affectés par Namuscla :
- des médicaments pour les troubles cardiaques (lidocaïne, tocaïnide, propranolol, esmolol, métoprolol, aténolol, carvédilol, bisoprolol, nébivolol, vérapamil, diltiazem),
- certains autres médicaments :
  - timolol pour traiter l'hypertension des yeux (glaucome),
  - certains antibiotiques (ciprofloxacine, rifampicine),
  - certains antidépresseurs (fluvoxamine),
  - tizanidine (utilisée pour détendre les muscles),
  - metformine (utilisée contre le diabète),
  - oméprazole (pour traiter l'ulcère de l'estomac et les reflux gastriques).

Tabagisme et Namuscla
Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous vous mettez à fumer ou si vous arrêtez de fumer pendant votre traitement par Namuscla, car le tabagisme a un impact sur la concentration sanguine de Namuscla et il peut être nécessaire d'ajuster votre dose en conséquence.

Boissons et Namuscla
Il est recommandé de diminuer de moitié l'apport en caféine pendant le traitement par mexilétine car le médicament peut augmenter le taux de caféine dans le sang.

Grossesse et allaitement
Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Si vous tombez enceinte pendant le traitement par Namuscla, consultez votre médecin immédiatement car il est préférable de ne pas prendre Namuscla pendant la grossesse.

La mexilétine passe dans le lait maternel. Vous devez en parler à votre médecin ; vous déciderez ensemble s'il convient de ne pas allaiter ou d'arrêter/de ne pas prendre le traitement par mexilétine.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Namuscla peut, dans de rares cas, entraîner fatigue, confusion, vision floue. Si vous présentez ces effets, ne conduisez pas de véhicule ni de bicyclette, et n'utilisez pas de machines.

3. Comment prendre Namuscla

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose initiale recommandée est d'1 gélule par jour. Le médecin pourra augmenter la dose progressivement en fonction de la façon dont le médicament agit. La dose d'entretien est d'1 à 3 gélules par jour, à intervalles réguliers, tout au long de la journée, conformément aux recommandations.

Ne prenez pas plus de 3 gélules par jour.

Votre médecin réévaluera également régulièrement votre traitement afin de s'assurer que Namuscla est toujours le médicament qui vous convient le mieux.

<u>Mode d'administration</u>

Namuscla doit être pris par voie orale.

Avalez la gélule entière avec un verre d'eau, en position debout ou assise. Vous pouvez prendre Namuscla au cours des repas pour éviter les maux de ventre (voir rubrique « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Si vous avez pris plus de Namuscla que vous n'auriez dû
Contactez votre médecin si vous avez pris plus que la dose recommandée de Namuscla. Cela pourrait être très néfaste pour votre santé. Vous ou vos proches devez contacter le médecin immédiatement si vous ressentez des picotements dans les bras et les jambes, si vous n'arrivez plus à réfléchir normalement ou à vous concentrer, si vous avez des hallucinations ou des convulsions, si votre cœur bat plus lentement, si vous avez des étourdissements ou des évanouissements, si vous tombez ou si votre cœur cesse de battre.

Si vous oubliez de prendre Namuscla
Si vous avez oublié une dose, ne prenez pas de dose double et prenez la dose suivante au moment normalement prévu.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus graves sont :

Contactez **immédiatement** votre médecin ou rendez-vous **immédiatement** au service des urgences le plus proche, si vous présentez l'un des effets indésirables suivants :
- Le syndrome de stevens-Johnson (SJS) : une réaction allergique sévère s'accompagnant d'éruptions cutanées, souvent sous la forme de cloques et de plaies dans la bouche et les yeux, et autres membranes muqueuses. Il s'agit d'un effet indésirable très rare pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000.
- Une affection appelée DRESS, accompagnée de cloques sur la peau, d'une sensation de malaise avec de la fièvre. Il s'agit d'un effet indésirable très rare pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000.
- Arythmie et autres troubles du rythme cardiaque (bloc auriculo-ventriculaire, rythme cardiaque rapide, fibrillation ventriculaire). Il s'agit d'effets indésirables fréquents pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10, voir la rubrique « Avertissements et précautions » pour les symptômes et plus d'informations.

allergie sévère à la mexilétine (avec des symptômes tels que : éruption cutanée sévère accompagnée de fièvre) ; il s'agit d'un effet indésirable très rare, pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000.

Autres effets indésirables susceptibles de survenir :

Effets secondaires très fréquents (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10) :
- Douleur abdominale (maux de ventre)
- Insomnies (difficultés à dormir)

Effets secondaires fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :
- Somnolence (envie de dormir)
- Maux de tête
- Picotements dans les bras et les jambes
- Vision floue
- Vertiges (sensation de perdre l'équilibre)
- Accélération du rythme cardiaque
- Bouffées de chaleur
- Tension artérielle basse (peut entraîner étourdissements et vertiges)

- Nausées (envie de vomir)
- Acné
- Douleur dans les bras et les jambes
- Fatigue
- Faiblesse
- Gêne dans la poitrine
- Malaise

Effets secondaires peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :
- Convulsions (crises)
- Troubles de la parole
- Ralentissement du rythme cardiaque

Effets secondaires rares (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1000) :
- Anomalie du foie (décelable par analyses de sang)

Effets secondaires très rares (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000) :
- Lésion du foie, notamment inflammation (hépatite)
-

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :
- Diminution du nombre de globules blancs ou de plaquettes
- Syndrome lupique (maladie du système immunitaire)
- Rougeur et desquamation de la peau
- Hallucinations (voir ou entendre des choses qui n'existent pas)
- Confusion transitoire (incapacité temporaire à penser normalement ou à se concentrer)
- Vision double
- Altération du goût
- Chute
- Bouffées de chaleur
- Fibrose pulmonaire (maladie des poumons)
- Diarrhée
- Vomissements
- Lésion de l'œsophage (tube digestif)

Déclaration des effets indésirables
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Namuscla

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage extérieur et la plaquette. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Namuscla
Chaque gélule contient :
- Chlorhydrate de mexilétine correspondant à 166,62 mg de mexilétine (substance active)
- Autres composants (amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, gélatine, hydroxyde de fer [E172], dioxyde de titane [E171]).

Comment se présente Namuscla et contenu de l'emballage extérieur
Les gélules de Namuscla sont des gélules (gélules) de gélatine rouge-orangé remplies de poudre blanche.
Les gélules de Namuscla 167 mg sont disponibles en boîtes de 30, 50, 100 ou 200 gélules dans un carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Lupin Europe GmbH
Hanauer Landstraße 139-143,
60314 Frankfurt am Main
Allemagne

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

AT, BE, BG, CZ, CY, DK, EE, EL, ES, FR, 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

DE

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.