

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

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.

La posologie ne doit pas excéder 500 mg/jour. Une réévaluation régulière doit être mise en place afin de ne pas poursuivre à long terme le traitement chez un patient n'y répondant pas ou ne tirant aucun bénéfice du traitement. 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 contre-indications à la rubrique 4.3 et mises en garde à la rubrique 4.4).

Patients atteints de troubles cardiaques

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 et 4.4).

Personnes âgées

L'expérience avec la mexilétine chez les patients atteints de troubles myotoniques âgés de plus de 65 ans 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 ou modérés. En effet, chez ces patients, il est recommandé de n'augmenter la dose qu'après au moins 2 semaines de traitement.

La mexilétine ne doit pas être utilisée chez les patients atteints de troubles hépatiques sévères (voir rubrique 4.4).

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 (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

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

Métaboliseurs lents et rapides du CYP2D6

Les patients qui sont des métaboliseurs lents du CYP2D6 peuvent présenter des concentrations sanguines de mexilétine plus élevées (voir rubrique 5.2). Un délai d'au moins 7 jours doit être observé avant une augmentation posologique pour s'assurer que les concentrations à l'état d'équilibre sont atteintes, quel que soit le polymorphisme du CYP450 du patient.

Mode d'administration

Voie orale.

Les gélules 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 concernant l'association à d'autres produits ayant des effets arythmogènes.

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 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 en cas d'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 doit être contrôlé pendant toute la durée du traitement (à une fréquence à adapter au cas par cas).

Syndrome DRESS (réaction médicamenteuse avec éruption cutanée, éosinophilie et symptômes systémiques)

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 1/100 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.

Troubles hépatiques

Les données chez les patients atteints de troubles hépatiques sévères avec la mexilétine sont limitées. Par conséquent, la mexilétine ne doit pas être utilisée dans cette population de patients (voir rubrique 4.2).

Troubles rénaux

Les données chez les patients atteints de troubles rénaux sévères avec la mexilétine sont limitées. Par conséquent, l'utilisation de mexilétine n'est pas recommandée dans cette population de patients (voir rubrique 4.2).

Épilepsie

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.

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 d'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, carvedilol, 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 posologie 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 posologie 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 peut avoir 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 %), les vertiges (8 %) et les insomnies (12 %).

Les effets indésirables les plus graves signalés chez les patients traités par mexilétine sont le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) et les arythmies (bloc auriculo-ventriculaire, arythmie, fibrillation ventriculaire).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$) ; 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.

<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i> Fréquence indéterminée : leucopénie, thrombocytopénie
<i>Affections du système immunitaire</i> Très rare : Syndrome DRESS (Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) Fréquence indéterminée : syndrome de type lupus, dermatite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson
<i>Affections psychiatriques</i> Très fréquent : insomnies Fréquent : somnolence Fréquence indéterminée : hallucinations, état de confusion
<i>Affections du système nerveux</i> Fréquent : céphalées, paresthésie, vision floue Peu fréquent : convulsion, trouble de la parole Fréquence indéterminée : diplopie, dysgueusie
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i> Fréquent : vertige
<i>Affections cardiaques</i> Fréquent : tachycardie Peu fréquent : bradycardie Fréquence indéterminée : bloc auriculo-ventriculaire
<i>Affections vasculaires</i> Fréquent : bouffées congestives, hypotension Fréquence indéterminée : collapsus circulatoire, bouffées de chaleur
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i> Fréquence indéterminée : fibrose pulmonaire
<i>Affections gastro-intestinales</i> Très fréquent : douleur abdominale Fréquent : nausées Fréquence indéterminée : diarrhée, vomissements, ulcère et perforation gastro-intestinale
<i>Affections hépatobiliaires</i> Rare : fonction hépatique anormale Très rare : lésion hépatique induite par un médicament, affection hépatique, hépatite
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i> Fréquent : acné
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i> Fréquent : douleurs dans les extrémités
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i> 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

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 rasseoir 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.

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).

	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 \geq 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 répétée.

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 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

Oxyde 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 se présentent dans des plaquettes thermoformées en aluminium/PVC/PVDC contenant 30, 50, 100 ou 200 gélules.

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 RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

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>.