ANSM - Mis à jour le : 04/02/2022

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EXACOR 130 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Succinate de cibenzoline..... 188,46 mg
Quantité correspondant à cibenzoline base..... 130,00 mg

Pour un comprimé pelliculé sécable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Prévention des récidives des :

- tachycardies ventriculaires menaçant le pronostic vital: le traitement doit être instauré en milieu hospitalier et sous monitorage.

- tachycardies ventriculaires documentées symptomatiques et invalidantes en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.

Il convient d'initier le traitement avec des posologies faibles et de pratiquer des contrôles ECG.

- tachycardies supraventriculaires documentées lorsque la nécessité d'un traitement est établie et en l'absence d'altération de la fonction ventriculaire gauche.

4.2. Posologie et mode d'administration

- La posologie usuelle est de 260 mg par 24 heures, soit 2 comprimés à 130 mg.

- La posologie maximale est de 390 mg par 24 heures soit 3 comprimés.

Chez l'insuffisant rénal

(Clairance de la créatinine comprise entre 10 et 40 ml/min).

La dose journalière sera ajustée en fonction de la clairance de la créatinine :

Clairance de la créatinine (Clcr) (ml/min)	Dose (mg/kg/j)
20 Clcr ? 40	3
10 Clcr ? 20	2.5

- La répartition en 2 prises quotidiennes est recommandée (voir rubrique 4.4).

Chez le sujet âgé :

Chez le sujet âgé et en cas d'antécédents ou de symptômes faisant craindre le développement d'une insuffisance cardiaque, la posologie sera réduite à 130 mg par 24 heures soit 2 comprimés à 65 mg (ou 2 fois un demi comprimé à 130 mg).

- La répartition en 2 prises quotidiennes est recommandée chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4).

4.3. Contre-indications

Le succinate de cibenzoline ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

- infarctus du myocarde (aigu ou ancien) sauf en cas de tachycardie ventriculaire menaçant le pronostic vital,

- insuffisance cardiaque, quel que soit le trouble rythmique, bloc de branche gauche complet, bloc bifasciculaire, bloc auriculoventriculaire du 2e et du 3e degré, dysfonctionnement sinusal et maladie de l'oreillette, en l'absence d'appareillage.

- En association aux bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque: carvédilol, bisoprolol, métoprolol.

Le succinate de cibenzoline est généralement déconseillé dans les situations suivantes (voir rubrique 4.5):

- associations aux anti-arythmiques de classe I,

- association aux médicaments non anti-arythmiques donnant des torsades de pointe,

- pendant la grossesse.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Comme pour les autres antiarythmiques de classe I, il n'existe pas d'essai contrôlé mettant en évidence un effet bénéfique du succinate de cibenzoline en termes de survie ou de mort subite.

D'autres anti-arythmiques de classe I ont été testés dans un essai randomisé multicentrique en double-aveugle (essai CAST) dans des troubles du rythme ventriculaire asymptomatiques et ne menaçant pas le pronostic vital chez des sujets ayant présenté un infarctus du myocarde de plus de 6 jours et de moins de 2 ans.

L'incidence de la mortalité et des arrêts cardiaques non mortels sous ces médicaments a été supérieure à celle observée dans le groupe contrôle sous placebo.

Précautions d'emploi

Effets pro-arythmiques

Le succinate de cibenzoline, comme d'autres agents anti-arythmiques, peut provoquer la survenue d'une forme plus sévère d'arythmie, augmenter la fréquence d'une arythmie précédemment diagnostiquée ou aggraver la sévérité des symptômes. Une variation spontanée du trouble du rythme propre au patient peut se révéler difficile à distinguer d'une aggravation secondaire à l'administration du médicament. L'apparition d'extrasystoles ventriculaires plus nombreuses ou polymorphes doit faire interrompre le traitement.

Antécédents d'insuffisance cardiaque

En raison de son action inotrope négative, le succinate de cibenzoline sera prescrit sous stricte surveillance de la fonction cardiaque chez les malades ayant des antécédents ou des symptômes faisant craindre le développement d'une insuffisance cardiaque

Modifications électrocardiographiques

- Le succinate de cibenzoline doit être administré avec précaution chez les patients ayant des anomalies de la conduction préexistantes.

- La survenue sous traitement d'un bloc auriculoventriculaire, d'un bloc de branche complet permanent ou d'un bloc sino-auriculaire doit faire arrêter l'usage du succinate de cibenzoline.

- Un élargissement de QRS supérieur à 25 % des valeurs de base amènera à réduire la posologie.
  En cas de modification de la posologie de succinate de cibenzoline ou des traitements associés pouvant affecter la conduction cardiaque, les patients, notamment ceux présentant des anomalies de la conduction, seront étroitement surveillés par électrocardiogramme.

Perturbations électrolytiques

L'hypokaliémie, l'hyperkaliémie ou encore l'hypomagnésémie peuvent favoriser les effets pro-arythmiques des anti-arythmiques de classe I et doivent donc être corrigées avant l'administration de succinate de cibenzoline.

Utilisation dans l'indication flutter auriculaire

Du fait du risque de transformation en flutter 1/1, il est recommandé d'associer à l'acétate de flécaïnide un ralentisseur nodal.

Insuffisance rénale

En cas d'insuffisance rénale et chez le sujet âgé, la vitesse d'élimination du succinate de cibenzoline peut être ralentie. Il en résulte un risque d'accumulation plasmatique et tissulaire du médicament qui peut être responsable d'effets indésirables. L'existence de ce risque justifie une adaptation de posologie (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Chez les sujets présentant un dysfonctionnement hépatique patent, il est conseillé de surveiller les tests hépatiques.

Lorsqu'un patient présente des signes et symptômes d'hépatite un bilan hépatique doit être pratiqué immédiatement. En cas d'élévation des enzymes hépatiques (ALAT, PAL) supérieures à deux fois la limite supérieure de la normale, le traitement par EXACOR 130 mg, comprimé pelliculé sécable doit être arrêté.

En outre, des tests de la fonction hépatique doivent être effectués régulièrement après l'interruption du traitement jusqu'à un retour aux valeurs normales.

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Associations contre-indiquées

+ Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol):

Effet inotrope négatif avec risque de décompensation cardiaque (synergie des effets).

Associations déconseillées

+ Anti-arythmiques de la classe I

Le succinate de cibenzoline ne doit pas être associé avec les autres antiarythmiques de la classe I, sauf cas exceptionnels, en raison du risque accru d'effets cardiaques indésirables.

+ Médicaments non anti-arythmiques donnant des torsades de pointe (par exemple astémizole, bépridil, érythromicine IV, halofantrine, pentamidine, sultopride, terfénadine, vincamine)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes par addition des effets électrophysiologiques.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Médicaments anti-arythmiques d'autres classes

L'association avec d'autres anti-arythmiques de classes différentes n'est qu'exceptionnellement indiquée et s'avère le plus souvent très délicate, nécessitant une surveillance clinique et ECG étroite.

+ L'association à des médicaments ayant des propriétés inotropes négatives, bradycardisantes et/ou ralentissant la conduction auriculo-ventriculaire ou de la conduction intra-ventriculaire, (béta-bloquants, amiodarone, digitaliques, vérapamil et diltiazem, antidépresseurs tricycliques, anesthésiques locaux) nécessite une surveillance clinique et ECG étroite, en particulier chez le sujet âgé et en début de traitement.

Examens paracliniques :

La présence de cibenzoline dans l'urine peut entraîner une réaction faussement positive si la protéinurie est recherchée par un réactif au bromophénol.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données fiables de tératogenèse chez l'animal.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif de la cibenzoline lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation de ce produit est déconseillée pendant la grossesse.

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

Sur la base de ses propriétés pharmacodynamiques et des données de pharmacovigilance, le succinate cibenzoline peut être responsable d’une aggravation d’un trouble du rythme cardiaque préexistant ou de la survenue de nouveaux troubles du rythme.

Il est également susceptible d’entraîner des effets indésirables, à type de vertiges, de tremblements et de troubles de la vision, exerçant une influence mineure sur l’aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Les patients doivent donc être informés de ces risques.

De plus, il est rappelé que les troubles du rythme pouvant entraîner une défaillance du système cardio-vasculaire imposent de prendre un avis spécialisé sur l’aptitude à conduire des véhicules.

4.8. Effets indésirables

Cardiaques (voir rubrique 4.4)

- Des poussées d'insuffisance cardiaque sévère, des états de choc cardiogénique peuvent survenir chez les patients souffrant d'altération de la fonction ventriculaire gauche.

- Aggravation d'un trouble de la conduction cardiaque.

La survenue d'un bloc auriculo-ventriculaire, d'un bloc de branche complet permanent ou d'un bloc sino-auriculaire doit faire arrêter le traitement.

- Ralentissement de la conduction cardiaque, en particulier chez les patients âgés, correspondant le plus souvent à des troubles de la conduction préexistants.

- Comme tous les autres antiarythmiques de classe I, le succinate de cibenzoline peut aggraver un trouble du rythme préexistant ou provoquer l'apparition d'un nouveau trouble du rythme.

Neurologiques

- vertiges, tremblements.

Gastro-intestinaux

- nausées, diarrhées, vomissements, gastralgies.

Hépatobiliaires (fréquence indéterminée)

- Hépatite aigüe cytolytique et/ou cholestatique
- Elévation asymptomatique des enzymes hépatiques

Divers

- asthénie, troubles de la vue.
- Quelques cas d'hypoglycémie ont été observés dans des conditions particulières de surdosage.

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 : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Un surdosage impose une surveillance en milieu hospitalier spécialisé. Il est marqué par des modifications électrocardiographiques, en particulier un élargissement important du complexe QRS, et par la survenue d'un choc cardiogénique. Le traitement est essentiellement symptomatique.

Il peut s'accompagner de symptômes neuro-sensoriels, neuropsychiques et cardiaques.

Dans de rares cas, une hypoglycémie a été observée, en général en présence d'une insuffisance rénale et de taux plasmatiques très élevés de cibenzoline.

Le traitement du surdosage peut consister en une perfusion de 250 ml de lactate de sodium molaire en 30 min avec apport potassique à renouveler 3 fois, à deux heures d'intervalle, si nécessaire. La cibenzoline n'est pas dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autre antiarythmique de classe I - Code ATC : C01BG07 (système cardiovasculaire).

Le succinate de cibenzoline appartient principalement à la classe I de la classification de Vaughan-Williams, sous classe I C.

Pharmacologie clinique chez le patient :

- la fréquence cardiaque est inchangée ou peu augmentée.
- le succinate de cibenzoline induit un effet inotrope négatif, accompagné d'une réduction de l'index cardiaque.

Après administration IV du succinate de cibenzoline, les enregistrements endocavitaires avec mesure des périodes réfractaires ont montré que :

- les effets du succinate de cibenzoline sur les temps de conduction intra-auriculaire et auriculo-ventriculaire sont inconstants, ces temps de conduction augmentant seulement dans certaines études.

- les temps de conduction dans le système de His-Purkinje (HV) et ventriculaire (QRS) sont toujours augmentés de façon significative.

- le temps de repolarisation ventriculaire (QT) est inchangé ou faiblement augmenté.

- les périodes réfractaires auriculaire, auriculo-ventriculaire et ventriculaire sont peu influencées par le succinate de cibenzoline; cependant, une augmentation de la période réfractaire relative du système de His-Purkinje et de la période réfractaire effective du ventricule est notée chez certains patients.

- le succinate de cibenzoline a bloqué la conduction antérograde et rétrograde du faisceau accessoire dans la majorité des cas.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Administrée sous forme de comprimé, le succinate de cibenzoline est bien absorbé; la biodisponibilité absolue est de l'ordre de 90 %.

La concentration plasmatique maximale est atteinte en 1 h 30 à 2 h après la prise; son niveau est proportionnel à la dose administrée. Le succinate de cibenzoline est rapidement distribuée dans l'organisme.

Le volume de distribution est de 5 l/kg. Les processus d'absorption et d'élimination sont d'ordre 1.

La fixation aux protéines plasmatiques humaines est de 50 à 60 %, répartie sur l'albumine (2/3) et sur les globulines (1/3). Cette fixation étant modérée et mixte, le succinate de cibenzoline se comportera comme une substance non déplaçante et peu déplacée par des médicaments à forte affinité.

L'élimination du succinate de cibenzoline est rapide et terminée 24 heures après l'administration chez le sujet sain; 60 % de la dose administrée sont éliminés dans les urines sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est en moyenne de 7 heures; elle peut être supérieure à 10 heures chez le sujet âgé; il existe une corrélation entre l'âge et la demi-vie, entre la clairance de la créatinine et la clairance de le succinate de cibenzoline.

En traitement *per os* de première intention, un comprimé à 130 mg permet d'atteindre des concentrations plasmatiques efficaces de l'ordre de 0,3 à 0,7 microgramme/ml; l'équilibre des concentrations est atteint dès le 2e jour de traitement. L'administration prolongée n'a pas fait apparaître de phénomène d'accumulation.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose anhydre, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, croscarmellose sodique, gel de silice, acide stéarique, stéarate de magnésium, opadry*, cire de carnauba.

*Composition de l'opadry: hypromellose, macrogol 8000, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25° C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20, 30, 40, 60, 90 ou 100 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

LABORATOIRE X.O
170 BUREAUX DE LA COLLINE
92213 SAINT CLOUD CEDEX

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 334 501-8: 20 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium)
- 334 502-4:30 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium)
- 334 503-0:40 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium)
- 334 504-7: 60 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium)
- 334 505-3:90 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium)
- 334 507-6:100 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I