

## ANNEXE I

### RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

**TERCIAN 40 mg/ml, solution buvable en gouttes**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

#### 4. DONNÉES CLINIQUES

##### 4.1 Indications thérapeutiques

Chez l'adulte :

- Etats psychotiques aigus.  
Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).
- Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.
- En association avec un antidépresseur, traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur.  
Cette association ne peut se faire que pendant la période initiale du traitement, soit pendant 4 à 6 semaines.

Chez l'enfant de plus de 3 ans :

- Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité.

##### 4.2 Posologie et mode d'administration

La posologie minimale efficace sera toujours recherchée. Si l'état clinique du patient le permet, le traitement sera instauré à dose faible, puis augmenté progressivement par paliers.

La dose journalière sera répartie en 2 ou 3 prises.

Chez l'adulte :

- Etats psychotiques aigus.  
Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).
- En association avec un antidépresseur, traitement de courte durée de certaines formes sévères d'épisode dépressif majeur.

La posologie journalière est de 50 à 300 mg.

Dans certains cas exceptionnels, la posologie pourra être augmentée jusqu'à 600 mg/jour maximum. Chez le sujet âgé, il est préférable de ne pas dépasser 100 mg/jour.

- Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles :
  - la posologie journalière est de 25 à 100 mg ;
  - la durée du traitement est limitée à 4 semaines.

Chez l'enfant de plus de 3 ans :

Troubles graves du comportement avec agitation et agressivité :

- 1 à 4 mg/kg/jour.

Chez l'enfant, la forme solution buvable est mieux adaptée.

### **4.3 Contre-indications**

Ce médicament est CONTRE-INDIQUÉ dans les cas suivants :

- hypersensibilité à la cyamémazine ou à l'un des autres constituants de la solution,
- risque de glaucome par fermeture de l'angle,
- risque de rétention urinaire liée à des troubles uréthro-prostatiques,
- antécédent d'agranulocytose,
- en association avec :
  - les dopaminergiques non antiparkinsoniens (cabergoline, quinagolide). (voir rubrique 4.5).

### **4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi**

#### **Mises en garde**

\* Tout patient doit être informé que l'apparition de fièvre, d'angine ou d'une autre infection impose d'avertir tout de suite le médecin traitant et de contrôler immédiatement l'hémogramme. En cas de modification franche de ce dernier (hyperleucocytose, granulopénie), l'administration de ce traitement sera interrompue.

\* Syndrome malin : en cas d'hyperthermie inexpliquée, il est impératif de suspendre le traitement, car ce signe peut être l'un des éléments du syndrome malin décrit avec les neuroleptiques (pâleur, hyperthermie, troubles végétatifs, altération de la conscience, rigidité musculaire).

Les signes de dysfonctionnement végétatif, tels que sudation et instabilité artérielle, peuvent précéder l'apparition de l'hyperthermie et constituer, par conséquent, des signes d'appel précoces.

Bien que cet effet des neuroleptiques puisse avoir une origine idiosyncrasique, certains facteurs de risque semblent y prédisposer, tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales.

\* Allongement de l'intervalle QT : la cyamémazine prolonge de façon dose-dépendante l'intervalle QT. Cet effet connu pour potentialiser le risque de survenue de troubles du rythme ventriculaire graves, notamment à type de torsades de pointes est majoré par l'existence d'une bradycardie, d'une hypokaliémie, d'un QT long congénital ou acquis (association à un médicament augmentant l'intervalle QT) (voir rubrique 4.8).

Il convient donc lorsque la situation clinique le permet, de s'assurer avant toute administration de l'absence de facteurs pouvant favoriser la survenue de ce trouble du rythme :

- bradycardie inférieure à 55 battements par minute,
- hypokaliémie,
- allongement congénital de l'intervalle QT,
- traitement en cours par un médicament susceptible d'entraîner une bradycardie marquée (< 55 battements par minute), une hypokaliémie, un ralentissement de la conduction intracardiaque, un allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Hormis les situations d'urgence, il est recommandé d'effectuer un ECG dans le bilan initial des patients devant être traités par un neuroleptique.

\* Accident vasculaire cérébral : dans des études cliniques randomisées versus placebo réalisées chez des patients âgés atteints de démence et traités avec certains antipsychotiques atypiques, il a été observé un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral comparé au placebo. Le mécanisme d'une telle augmentation de risque n'est pas connu. Une élévation du risque avec d'autres antipsychotiques ou chez d'autres populations de patients ne peut être exclue. Ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral.

\* En dehors de situations exceptionnelles, ce médicament ne doit pas être utilisé en cas de maladie de Parkinson.

\* Tenir compte du risque d'apparition de dyskinésie tardive, même avec de faibles doses, notamment chez le sujet âgé.

\* La survenue d'un iléus paralytique pouvant être révélée par une distension et des douleurs abdominales impose une prise en charge en urgence. De très rares cas d'entérocolite nécrosante potentiellement fatale ont été rapportés.

\* La prise de ce médicament est déconseillée en association avec l'alcool, la lévodopa, les antiparkinsoniens dopaminergiques, les antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes, la méthadone, d'autres neuroleptiques et médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes (voir rubrique 4.5).

\* Chez l'enfant, du fait du retentissement cognitif, un examen clinique annuel évaluant les capacités d'apprentissage est recommandé. La posologie sera régulièrement adaptée en fonction de l'état clinique de l'enfant.

L'utilisation chez l'enfant de moins de 6 ans est réservée à des situations exceptionnelles, en milieu spécialisé.

\* En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase-isomaltase.

Ce médicament contient du « sulfites » et peut provoquer des réactions allergiques sévères et un bronchospasme.

Ce médicament contient du « parahydroxybenzoate » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

### **Précautions particulières d'emploi.**

La surveillance du traitement par la cyamémazine doit être renforcée :

- chez les épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épiléptogène. La survenue de crises convulsives impose l'arrêt du traitement.
- chez le sujet âgé présentant :
  - une plus grande sensibilité à l'hypotension orthostatique, à la sédation et aux effets extrapyramidaux,
  - une constipation chronique (risque d'iléus paralytique),
  - une éventuelle hypertrophie prostatique,
- chez les sujets porteurs de certaines affections cardiovasculaires, en raison des effets quinidiniques, tachycardisants et hypotenseurs de cette classe de produits,
- en cas d'insuffisances hépatique et/ou rénale sévères, en raison du risque d'accumulation.

Ce médicament contient 12 % de vol d'éthanol (alcool), c'est-à-dire jusqu'à 121 mg par dose, ce qui équivaut à 240 ml de bière, 100 ml, de vin par dose.

L'utilisation de ce médicament est dangereuse chez les sujets alcooliques et doit être prise en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques.

La quantité d'alcool dans ce médicament peut modifier les effets d'autres médicaments.

Ce médicament contient 437,5 mg de saccharose pour 50 gouttes : en tenir compte dans la ration journalière.

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

### **Médicaments abaissant le seuil épileptogène**

L'utilisation conjointe de médicaments proconvulsivants, ou abaissant le seuil épileptogène, devra être soigneusement pesée, en raison de la sévérité du risque encouru. Ces médicaments sont représentés notamment par la plupart des antidépresseurs (imipraminiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine), les neuroleptiques (phénothiazines et butyrophénones), la méfloquine, la chloroquine, le bupropion, le tramadol.

### **Médicaments atropiniques**

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc...

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

### **Médicaments sédatifs**

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

### **Médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes**

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (voir médicaments hypokaliémisants) est un facteur favorisant, de même que la bradycardie (voir médicaments bradycardisants) ou un allongement préexistant de l'intervalle QT, congénital ou acquis.

Les médicaments concernés sont notamment des antiarythmiques de classe Ia et III, certains neuroleptiques.

Pour l'érythromycine, la spiramycine et la vincamine, seules les formes administrées par voie intraveineuses sont concernées par cette interaction.

L'utilisation d'un médicament torsadogène avec un autre médicament torsadogène est contre-indiquée en règle générale.

Toutefois, la méthadone, ainsi que certaines sous-classes, font exception à cette règle :

- des antiparasitaires (halofantrine, luméfántrine, pentamidine) sont seulement déconseillés avec les autres torsadogènes ;
- les neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes sont également déconseillés, et non contre-indiqués, avec les autres torsadogènes.

### **Association contre-indiquée** (voir rubrique 4.3)

#### **+ Dopaminergiques non antiparkinsoniens (cabergoline, quinagolide)**

Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

### **Associations déconseillées** (voir rubrique 4.4)

**+ Autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, sotalol, dofétilide, ibutilide), et autres médicaments tels que bépridil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, mizolastine, vincamine IV, moxifloxacine, spiramycine IV.**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

**+ Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (amisulpride, chlorpromazine, dropéridol, fluphénazine, propericiazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipampérone, pipotiazine, sertindole, sulpiride, sultopride, tiapride)**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

**+ Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointe (halofantrine, luméfantrine, pentamidine)**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

**+ Consommation d'alcool**

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des neuroleptiques.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

**+ Lévodopa**

Antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques.

Chez le patient parkinsonien, utiliser les doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments.

**+ Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, piribédil, pramipexole, ropinirole, selegiline)**

Antagonisme réciproque du dopaminergique et des neuroleptiques.

Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de "syndrome malin des neuroleptiques").

**+ Méthadone**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

**+ Bradycardisants (notamment antiarythmiques de classe Ia, bêta-bloquants, certains antiarythmiques de classe III, certains antagonistes du calcium, digitaliques, pilocarpine, anticholinestérasiques).**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Surveillance clinique et électrocardiographique.

**+ Hypokaliémiants (diurétiques hypokaliémiants, seuls ou associés, laxatifs stimulants, glucocorticoïdes, tétracosactide et amphotéricine B par voie IV).**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.

Corriger toute hypokaliémie avant d'administrer le produit et réaliser une surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique.

**+ Bêta-bloquants dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol, métoprolol, nébivolol) :**

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsade de pointes. De plus, effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif). Surveillance clinique et électrocardiographique.

**+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et charbon**

Diminution de l'absorption digestive des neuroleptiques phénothiaziniques.

Prendre les topiques gastro-intestinaux et antiacides à distance des neuroleptiques phénothiaziniques (plus de 2 heures, si possible).

### **Associations à prendre en compte**

**+ Antihypertenseurs**

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

### **+ Bêta-bloquants (sauf esmolol et sotalol et bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque)**

Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).

### **+ Dérivés nitrés et apparentés**

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

## **4.6 Grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Le maintien d'un bon équilibre psychique maternel est souhaitable tout au long de la grossesse pour éviter toute décompensation. Si une prise en charge médicamenteuse est nécessaire pour assurer cet équilibre, elle doit être instituée ou poursuivie à dose efficace tout au long de la grossesse.

L'analyse des grossesses exposées n'a révélé aucun effet malformatif particulier de la cyamémazine.

Chez le nouveau-né, les phénothiazines peuvent parfois être responsables si elles sont poursuivies en fin de grossesse, en particulier à fortes doses :

- de signes liés à ses propriétés atropiniques, qui sont majorés en cas d'association aux correcteurs antiparkinsoniens : tachycardie, hyperexcitabilité, distension abdominale, retard à l'émission du méconium,
- de signes extrapyramidaux : hypertonie, trémulations,
- de sédation.

En conséquence, l'utilisation de la cyamémazine est envisageable quel que soit le terme de la grossesse. La surveillance du nouveau-né tiendra compte des effets mentionnés ci-dessus.

Ce médicament contenant de l'alcool est déconseillé chez les femmes enceintes. Il est recommandé d'utiliser une autre forme pharmaceutique ne contenant pas d'alcool.

### **Allaitement**

En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

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

L'attention est attirée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence liés à ce médicament.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut altérer votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### **Dès les faibles doses :**

#### Troubles neuro-végétatifs :

- hypotension orthostatique,
- effets anticholinergiques à type de sécheresse de bouche, constipation voire iléus paralytique (voir rubrique 4.4), troubles de l'accommodation, risque de rétention urinaire, confusion.

#### Troubles neuropsychiques :

- sédation ou somnolence, plus marquée en début de traitement,
- indifférence, réactions anxieuses, variation de l'état thymique.

### **A doses plus élevées :**

- Dyskinésies précoces (torticolis spasmodiques, crises oculogyres, trismus...),
- Syndrome extrapyramidal :
  - akinétique avec ou sans hypertonie, et cédant partiellement aux antiparkinsoniens anticholinergiques,
  - hyperkinéto-hypertonique, excito-moteur,
  - akathisie.
- Dyskinésies tardives, survenant surtout lors de cures prolongées. Ces dyskinésies tardives surviennent parfois à l'arrêt du neuroleptique et disparaissent lors de sa réintroduction ou à l'augmentation de la posologie.

Les antiparkinsoniens anticholinergiques sont sans action ou peuvent provoquer une aggravation.

#### Troubles neuro-végétatifs :

- Effets anticholinergiques : de très rares cas d'entérocolite nécrosante potentiellement fatale ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

#### Troubles endocriniens et métaboliques :

- hyperprolactinémie : aménorrhée, galactorrhée, gynécomastie, impuissance, frigidité,
- dysrégulation thermique,
- prise de poids,
- hyperglycémie, altération de la tolérance au glucose.

#### **Rarement et dose-dépendants**

##### Troubles cardiaques :

- allongement de l'intervalle QT,
- de très rares cas de torsades de pointes ont été rapportés.

#### **Plus rarement, et non dose-dépendants**

##### Troubles cutanés :

- réactions cutanées allergiques,
- photosensibilisation.

##### Troubles hématologiques :

- agranulocytose exceptionnelle : des contrôles réguliers de la formule sanguine sont recommandés,
- leucopénie.

##### Troubles ophtalmologiques :

- dépôts brunâtres dans le segment antérieur de l'œil, dus à l'accumulation du produit, en général sans retentissement sur la vision.

##### Autres troubles observés :

- positivité des anticorps antinucléaires sans lupus érythémateux clinique,
- syndrome malin des neuroleptiques (voir rubrique 4.4),
- possibilité d'ictère cholestatique et rares cas d'atteinte hépatique, principalement de type cholestatique, cytolytique ou mixte,
- très rares cas de crise convulsives, principalement en cas d'antécédents d'épilepsie (voir rubrique 4.4), ou en présence d'autres facteurs de risque tels qu'association d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène ou alcoolisme,
- très rares cas de priapisme.

Par ailleurs, des cas isolés de mort subite d'origine cardiaque ainsi que des cas de mort subite inexpliquée ont été rapportés chez des patients traités par les neuroleptiques antipsychotiques à structure phénothiaziniques, butyrophénone ou benzamide (voir rubrique 4.4).

## **4.9 Surdosage**

Syndrome parkinsonien gravissime, coma.

Traitement symptomatique, surveillance respiratoire et cardiaque continue (risque d'allongement de l'intervalle QT) qui sera poursuivie jusqu'à rétablissement du patient (voir rubrique 4.4).

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

ANTIPSYCHOTIQUE  
Code ATC : N05AA06

Les antipsychotiques neuroleptiques possèdent des propriétés antidopaminergiques auxquelles sont imputés :

- l'effet antipsychotique recherché en thérapeutique,
- les effets secondaires (syndrome extrapyramidal, dyskinésies, hyperprolactinémie).

Dans le cas de la cyamémazine, cette activité antidopaminergique est d'importance moyenne : l'activité antipsychotique est faible ; les effets extrapyramidaux sont très modérés.

La molécule possède également des propriétés antihistaminiques (à l'origine d'une sédation, en général recherchée en clinique), adrénolytiques et anticholinergiques marquées.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Le temps de demi-vie plasmatique de la cyamémazine est de 10 heures.  
L'élimination de la cyamémazine et de ses deux principaux métabolites (dérivés déméthylé et surtout sulfoxyde) se fait par voie urinaire pendant 72 heures.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

Sans objet.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Incompatibilités**

### **6.2 Durée de conservation**

### **6.3 Précautions particulières de conservation**

### **6.4 Nature et contenance du récipient**

### **6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation**

## **7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**

## **8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.



**9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**SANOFI AVENTIS FRANCE**

1-13, boulevard Romain Rolland  
75014 PARIS

**10. DATE D'APPROBATION/REVISION**

**ANNEXE III**  
**ETIQUETAGE**

**DENOMINATION**

TERCIAN 40 mg/ml, solution buvable en gouttes

**COMPOSITION QUALITATIVE**

**COMPOSITION QUANTITATIVE**

**FORME PHARMACEUTIQUE**

**Liste des excipients ayant un effet notoire**

Alcool.  
Saccharose.  
Disulfite de sodium (E223).  
Parahydroxybenzoate

**INDICATIONS THERAPEUTIQUES**

**MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Voie orale.

**NE PAS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS**

**MISES EN GARDE SPECIALES**

En cas d'apparition de fièvre accompagnée ou non de signes d'infection (angine...), de pâleur ou de forte transpiration, il est impératif d'alerter immédiatement un médecin ou un service d'urgence.

**Attention** : ce médicament contient de l'alcool. Le titre alcoolique de la solution est de 9 % soit 112 mg d'alcool pour 50 gouttes.

Lire attentivement la notice avant utilisation.

**PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

**PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES PRODUITS NON UTILISES OU DES DECHETS DERIVES DE CES PRODUITS**

**NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT**

**MÉDICAMENT AUTORISÉ N°**

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Liste I.

**NUMÉRO DE LOT DE FABRICATION**

**DATE LIMITE D'UTILISATION**

**PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTÉRIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE.**

Le pictogramme doit être conforme à l'arrêté du 18 juillet 2005 pris pour l'application de l'article R.5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits.