ANSM - Mis à jour le : 06/05/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TERCIAN 40 mg/ml, solution buvable en gouttes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cyamémazine..... 4 g

Pour 100 ml.

Excipients à effet notoire (voir rubrique 4.4) :

- Ethanol : 91,40 mg/ml, soit 114,25 mg par dose de 50 mg de cyamémazine. *
- Saccharose : 350 mg/ml, soit 437,5 mg par dose de 50 mg de cyamémazine. *
- Disulfite de sodium (E223) : 1,48 mg/ml, soit 1,85 mg par dose de 50 mg de cyamémazine. *
- Parahydroxybenzoate de méthyle : 0,55 mg/ml, soit 0,68 mg par dose de 50 mg de cyamémazine. *
- Parahydroxybenzoate de propyle : 0,11 mg /ml, soit 0,14 mg par dose de 50 mg de cyamémazine. *

* 50 mg de cyamémazine correspondent à 50 gouttes de solution buvable.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable en gouttes.

4. DONNEES 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

Posologie

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.

Mode d’administration

La seringue doseuse pour administration orale fournie avec la solution buvable est graduée de 5 gouttes en 5 gouttes (jusqu’à 50 gouttes), et permet l’administration de la dose correcte de cyamémazine.

5 gouttes correspondent à 5 mg de cyamémazine.

La dose à administrer est obtenue en tirant le piston jusqu'à la graduation correspondante.

L'utilisation de la seringue doseuse pour administration orale est strictement réservée à l'administration de cette solution.

Elle doit être rincée et séchée après chaque utilisation.
Elle ne doit pas être laissée dans le flacon après utilisation.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la cyamémazine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.
- Risque de rétention urinaire liée à des troubles urétroprostatiques.
- Antécédent d'agranulocytose.
- En association avec :
  - Les dopaminergiques hors Parkinson (cabergoline, quinagolide).
  - Le citalopram et l'escitalopram.
  - L'hydroxyzine.
  - La dompéridone.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

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.

Réactions d'hypersensibilité: des cas de réactions de type angioedème ou urticaire ont été rapportés avec la cyamémazine. En cas de réactions allergiques, le traitement par la cyamémazine doit être arrêté et un traitement symptomatique initié.

Conduite à tenir en cas de réactions d'hypersensibilité systémiques sévères mettant en jeu le pronostic vital telles que le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms – DRESS) : des cas de DRESS ont été rapportés chez des patients prenant différents médicaments y compris la cyamémazine. Il est important de noter que les premières manifestations d'hypersensibilité telles que la fièvre ou la lymphadénopathie, peuvent être présentes alors qu'une éruption cutanée n'est pas évidente. En présence de ces signes ou symptômes, le patient doit être évalué immédiatement. La cyamémazine doit être interrompue si aucune autre étiologie ne peut être trouvée aux signes ou symptômes.

Syndrome malin des neuroleptiques : 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'appels précoces. Bien que cet effet des neuroleptiques puisse avoir une origine idiosynchrasique, 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 pointe, 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.

Patients âgés déments : le risque de mortalité est augmenté chez les patients âgés atteints de psychose associée à une démence et traités par antipsychotiques.

Les analyses de 17 études contrôlées versus placebo (durée moyenne de 10 semaines), réalisées chez des patients prenant majoritairement des antipsychotiques atypiques, ont mis en évidence un risque de mortalité 1,6 à 1,7 fois plus élevé chez les patients traités par ces médicaments comparativement au placebo.

A la fin du traitement d'une durée moyenne de 10 semaines, le risque de mortalité a été de 4,5 % dans le groupe de patients traités comparé à 2,6 % dans le groupe placebo.

Bien que les causes de décès dans les essais cliniques avec les antipsychotiques atypiques aient été variées, la plupart de ces décès semblait être soit d'origine cardiovasculaire (par exemple insuffisance cardiaque, mort subite) soit d'origine infectieuse (par exemple pneumonie).

Des études épidémiologiques suggèrent que, comme avec les antipsychotiques atypiques, le traitement avec les antipsychotiques classiques peut augmenter la mortalité.

La part respective de l'antipsychotique et des caractéristiques des patients dans l'augmentation de la mortalité dans les études épidémiologiques n'est pas claire.

Thromboembolie veineuse : des cas de thromboembolies veineuses (TEV) ont été rapportés avec les antipsychotiques. Les patients traités par des antipsychotiques présentant souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tout facteur de risque potentiel de TEV doit être identifié avant et pendant le traitement par TERCIAN et des mesures préventives doivent être mises en œuvre (voir rubrique 4.8).

Syndrome de sevrage : des symptômes de sevrage tels que nausées, vomissements, céphalées, tachycardies, état d'agitation et insomnies ont été décrits après un arrêt brutal de molécules appartenant à la classe des phénothiazines. Par conséquent, un arrêt progressif de la cyamémazine est recommandé.

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 pointe, la méthadone, d'autres neuroleptiques et médicaments susceptibles de donner des torsades de pointe (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.

Précautions d'emploi

La surveillance du traitement par la cyamémazine doit être renforcée :

- Chez les épileptiques en raison de la possibilité d'abaissement du seuil épileptogène; 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.

Des cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose et la survenue ou l'exacerbation d'un diabète ont été rapportés chez des patients traités par des phénothiazines (voir rubrique 4.8).

Les patients traités par antipsychotiques, incluant TERCIAN, doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conforme aux recommandations en vigueur. Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque de diabète.

Excipients à effet notoire

Ce médicament contient 91,40 mg d'éthanol par ml, soit 114,25 mg d'éthanol par dose de 50 mg de cyamémazine (50 gouttes de solution buvable), équivalent à 9,14 % p/v. La quantité d'éthanol dans une dose de 50 mg de ce médicament équivaut à moins de 3 ml de bière ou moins de 2 ml de vin.

La faible quantité d'éthanol contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entrainer d'effet notable.

Ce médicament contient 437,5 mg de saccharose par dose de 50 mg de cyamémazine (50 gouttes de solution buvable). Ceci est à prendre en compte pour les patients atteints de diabète sucré à partir d'une dose journalière de 571 mg de cyamémazine.

Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament peut être nocif pour les dents.

Ce médicament contient des sulfites (disulfite de sodium) et peut, dans de rares cas, provoquer des réactions d'hypersensibilité sévères et des bronchospasmes.

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

Ce médicament contient du parahydroxybenzoate de méthyle et du parahydroxybenzoate de propyle et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

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

Médicaments à l'origine d'une hypotension orthostatique

Outre les antihypertenseurs, de nombreux médicaments peuvent entraîner une hypotension orthostatique. C'est le cas notamment des dérivés nitrés, des inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5, des alpha-bloquants à visée urologique, des antidépresseurs imipraminiques et des neuroleptiques phénothiaziniques, des agonistes dopaminergiques et de la lévodopa. Leur utilisation conjointe risque donc de majorer la fréquence et l'intensité de cet effet indésirable. Se reporter aux interactions propres à chaque classe, avec les niveaux de contrainte correspondants.

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 pointe

Ce trouble du rythme cardiaque grave peut être provoqué par un certain nombre de médicaments, antiarythmiques ou non. L'hypokaliémie (voir médicaments hypokaliémiants) 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 à l’origine de cet effet indésirable sont notamment les antiarythmiques de classe Ia et III, et certains neuroleptiques. D'autres molécules n’appartenant pas à ces classes sont également en cause.

Pour le dolasétron, 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 certains d’entre eux, en raison de leur caractère incontournable, font exception à la règle, en étant seulement déconseillés avec les autres torsadogènes. Il s’agit de la méthadone, des antiparasitaires (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) et des neuroleptiques. Cependant, le citalopram, l’escitalopram, la dompéridone et l’hydroxyzine ne suivent pas cet assouplissement, et sont contre-indiqués avec tous les torsadogènes.

Associations contre-indiquées

+ Dopaminergiques hors Parkinson (carbergoline, quinagolide)

Antagonisme réciproque de l’agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

+ Citalopram, escitalopram

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

+ Hydroxyzine, dompéridone

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

Associations déconseillées

+ Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointe (amisulpride, chlorpromazine, dropéridol, flupenthixol, fluphenazine, halopéridol, lévomépromazine, pimozide, pipotiazine, pipampérone, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopenthixol)

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

+ Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointe (arténimole, chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine, pipéraquine)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée.

+ Autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide), antiarythmiques de classe III (amiodarone, dofétilide, dronédarone, ibutilide, sotalol), et autres médicaments tels que : arsénieux, diphémanil, dolasétron IV, érythromycine IV, méquitazine, mizolastine, moxifloxacine, prucalopride, spiramycine IV, torémifène, vandetanib, vincamine IV.

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

+ Alcool (boisson ou excipient)

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. 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, rasagiline, ropinirole, rotigotine, selegiline, tolcapone)

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 torsade de pointe.

+ Sodium (oxybate de)

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

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Adrénaline (épinéphrine)

Risque d'hypotension due à l'inhibition possible de l'effet de l'adrénaline (épinéphrine).

+ Articaine / épinephrine

Utiliser avec prudence chez les patients sous articaine / épinephrine, du fait du risque d'hypotension causée par l'inhibition possible des effets de l'adrénaline.

+ 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 pointe. 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 pointe.

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

+ Bêta-bloquants dans l’insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvédilol, métoprolol, nébivolol)

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. Surveillance clinique et électrocardiographique. Effet vasodilatateur et risque d'hypotension, notamment orthostatique (effet additif).

+ Azithromycine, clarithromycine, roxithromycine, ciprofloxacine, lévofloxacine, norfloxacine

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l’association.

+ Lithium

Risque d’apparition de signes neuropsychiques évocateurs d’un syndrome malin des neuroleptiques ou d’une intoxication au lithium. Surveillance clinique et biologique régulière, notamment en début d’association.

+ Anagrelide

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

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Ondansétron

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

Surveillance clinique et électrocardiographique pendant l'association.

+ Topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants

Diminution de l'absorption des neuroleptiques phénothiaziniques ingérés simultanément. Par mesure de précaution, il convient de prendre ces topiques ou antiacides à distance des neuroleptiques phénothiaziniques (plus de 2 heures, si possible).

Associations à prendre en compte

+ Autres médicaments abaissant le seuil épileptogène

Risque accru de convulsions.

+ Autres médicaments atropiniques

Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche

+ Autres médicaments sédatifs

Majoration de la dépression centrale. L’altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l’utilisation de machines.

+ Médicaments abaissant la pression artérielle

Majoration du risque d'hypotension, notamment orthostatique.

+ Dapoxétine

Risque de majoration des effets indésirables, notamment à type de vertiges ou de syncopes.

+ Orlistat

Risque d'échec thérapeutique en cas de traitement concomitant par Orlistat.

4.6. Fertilité, 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.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (dont TERCIAN) pendant le troisième trimestre de la grossesse, présentent un risque d'événements indésirables incluant des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, pouvant varier en termes de sévérité et de durée après la naissance. Les réactions suivantes ont été rapportées : agitation, hypertonie, hypotonie, tremblements, somnolence, détresse respiratoire, troubles de l'alimentation.

Les données cliniques avec la cyamémazine sont insuffisantes et les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité de la reproduction.

Compte-tenu de ces données, l'utilisation du TERCIAN n'est pas recommandée au cours de la grossesse et il est nécessaire de surveiller étroitement les nouveau-nés en cas de traitement en fin de grossesse. 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.

Fertilité

Il n'y a pas de données sur la fertilité chez les animaux.

Chez l'Homme, la cyamémazine interagissant avec les récepteurs dopaminergiques, elle peut provoquer une hyperprolactinémie pouvant être associée à une baisse de la fertilité féminine et/ou masculine.

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.

4.8. Effets indésirables

La classification des évènements indésirables en fonction de leur fréquence est la suivante : très fréquent (?1/10), fréquent (? 1/100 et 1/10), peu fréquent (? 1/1000 et 1/100), rare (? 1/10 000 et 1/1000), très rare (1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très rare et non dose-dépendants	Agranulocytose : des contrôles réguliers de la formule sanguine sont recommandés. Leucopénie. Eosinophilie.
	Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie (incluant le purpura thrombocytopénique).

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Des cas d'angioedème ont été rapportés avec la cyamémazine (voir rubrique 4.4).
Affections vasculaires	Fréquence indéterminée et dès les faibles doses	Hypotension orthostatique.
	Fréquence indéterminée	Des cas de thromboembolies veineuses, y compris des cas d'embolies pulmonaires ainsi que des thromboses veineuses profondes, ont été rapportés avec les antipsychotiques (voir rubrique 4.4).
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée et dès les faibles doses	Sédation ou somnolence plus marquée en début de traitement.
	Fréquence indéterminée et à 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.
	Très rare	Crises 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.
	Fréquence indéterminée	Syndrome malin des neuroleptiques (voir rubrique 4.4).
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée et dès les faibles doses	Sécheresse de la bouche, constipation voir iléus paralytique liés aux effets anticholinergiques de la cyamémazine (voir rubrique 4.4).
	Très rare et à doses plus élevées	Entérocolite nécrosante potentiellement fatale liée aux effets anticholinergiques de la cyamémazine (voir rubrique 4.4).

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections oculaires	Fréquence indéterminée et dès les faibles doses	Troubles de l'accommodation liés aux effets anticholinergiques de la cyamémazine.
	Très rare et non dose-dépendants	Dépôts brunâtres dans le segment antérieur de l'œil, dus à l'accumulation du produit, en général sans retentissement sur la vision.
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence indéterminée et dès les faibles doses	Risque de rétention urinaire lié aux effets anticholinergiques de la cyamémazine.
Affections psychiatriques	Fréquence indéterminée et dès les faibles doses	Confusion liée aux effets anticholinergiques de la cyamémazine, indifférence, réactions anxieuses, variation de l'état thymique.
Affections endocriniennes	Fréquence indéterminée et à doses plus élevées	Hyperprolactinémie.
Affections d'organes de reproduction et du sein	Fréquence indéterminée et à doses plus élevées	Aménorrhée, galactorrhée, impuissance, frigidité, gynécomastie.
	Très rare	Priapisme.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée et à doses plus élevées	Dysrégulation thermique.
	Peu fréquent	Œdème périphérique.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée et à doses plus élevées	Prise de poids, hyperglycémie, diabète, altération de la tolérance au glucose (voir rubrique 4.4).
	Fréquence indéterminée	Hyponatrémie, syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique (SIADH).
Affections cardiaques	Rare et dose-dépendant	Allongement de l'intervalle QT.
	Très rare et dose-dépendant	Torsades de pointes.

Classe de système d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Fréquence indéterminée	Tachycardie (incluant tachycardie ventriculaire) 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).	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très rare et non dose-dépendant	Réactions cutanées allergiques, photosensibilisation.
	Fréquence indéterminée	Urticaire, réactions d'hypersensibilité dont le syndrome de DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) (voir rubrique 4.4).
Investigations	Fréquence indéterminée	Positivité des anticorps antinucléaires sans lupus érythémateux clinique.
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée	Possibilité d'ictère cholestatique et rares cas d'atteinte hépatique, principalement de type cholestatique, cytolytique ou mixte.
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Fréquence indéterminée	Syndrome de sevrage néonatal (voir rubrique 4.6).

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: https://signalement.social-sante.gouv.fr/

4.9. Surdosage

Syndrome parkinsonien gravissime, coma, tachycardie (incluant tachycardie ventriculaire).

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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : 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 préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Acide tartrique, acide citrique monohydraté, acide ascorbique, glycérol, disulfite de sodium, éthanol à 96 pour cent (v/v), parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, saccharose, essence d'orange douce déterpénée, eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture : 2 ans.

Après ouverture du flacon : 1 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, dans l’emballage d’origine, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30, 100 ou 250 ml en flacon (verre brun) avec seringue doseuse.
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

Atnahs PHARMA FRANCE
43-47 AVENUE DE LA GRANDE ARMEE
75116 PARIS

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

- 34009 313 032 9 9 : 30 ml en flacon (verre brun) avec seringue doseuse.
- 34009 554 738 7 9 : 100 ml en flacon (verre brun) avec seringue doseuse.
- 34009 550 474 5 2 : 250 ml en flacon (verre brun) avec seringue doseuse.

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.