

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

CARTEOL L.P. 2 %, collyre à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de cartéolol 2 g
pour 100 ml

1 ml de collyre à libération prolongée contient 20 mg de chlorhydrate de cartéolol.

Excipient : solution de chlorure de benzalkonium (10 mg/100 ml)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre à libération prolongée.

Solution limpide et légèrement brun-jaune.

Le pH se situe entre 6 et 7, compatible avec le pH des larmes.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Hypertonie intra-oculaire.
- Glaucome chronique à angle ouvert.

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie ophtalmique.

Le collyre est disponible sous deux dosages : 1 % et 2 %.

Instiller une goutte de Cartéol L.P. dans l'œil malade, une fois par jour, le matin.

- Pour administrer le traitement, instiller une goutte dans l'œil en regardant vers le haut et en tirant légèrement la paupière vers le bas, fermer l'œil quelques secondes,
- l'œil fermé, essuyer proprement l'excédent,
- reboucher le flacon après chaque utilisation.

Il est recommandé de débiter le traitement par l'instillation dans l'œil malade d'une goutte de Cartéol L.P. au plus faible dosage.

Toutefois, la normalisation de la tension oculaire par le cartéolol collyre requiert parfois quelques semaines, aussi l'évaluation du traitement doit-elle inclure une mesure de la tension intra-oculaire et un examen de la cornée en début de traitement et, en conséquence, régulièrement après une période de traitement d'environ 4 semaines.

L'ophtalmologiste pourra, s'il le juge nécessaire, associer le cartéolol en collyre à un ou plusieurs autres traitements antiglaucomeux (par voie locale et/ou générale).

Les collyres concomitants doivent être administrés au moins 15 minutes avant le Cartéol L.P.

Substitution d'un traitement antérieur

Quand le cartéolol en collyre L.P. doit prendre le relais d'un autre collyre antiglaucomeux, ce dernier collyre doit être arrêté à la fin d'une journée complète de traitement, et le cartéolol en collyre L.P. doit être administré le lendemain à raison d'une goutte dans l'œil malade, une fois par jour.

Si le cartéolol en collyre doit être substitué à plusieurs antiglaucomeux associés, les suppressions ne doivent concerner qu'un seul médicament à la fois.

En cas de substitution de collyres myotiques par le cartéolol en collyre, un examen de la réfraction peut s'avérer nécessaire quand les effets des myotiques ont disparu.

La prescription médicale sera accompagnée du contrôle de la pression intra-oculaire, surtout lors de l'instauration du traitement.

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent (< 18 ans)

Aucun essai clinique n'a été réalisé chez l'enfant et l'adolescent avec ce collyre. En conséquence, l'utilisation de ce collyre n'est pas recommandée chez ce groupe de patients.

4.3. Contre-indications

Il convient de garder à l'esprit les contre-indications des bêta-bloquants administrés par voie générale, bien que les effets systémiques des bêta-bloquants ne soient observés que de façon exceptionnelle après instillation oculaire.

- Asthme et bronchopneumopathies chroniques obstructives.
- Insuffisance cardiaque.
- Choc cardiogénique.
- Blocs auriculo-ventriculaires de second et troisième degrés non contrôlés par pace-maker.
- Angor de Prinzmetal.
- Maladie du sinus (y compris bloc sino-auriculaire).
- Bradycardie (< 45-50 contractions par minute).
- Maladie de Raynaud et troubles circulatoires périphériques.
- Phéochromocytome non traité.
- Hypotension artérielle.
- Hypersensibilité au cartéolol, ou à l'un des excipients.
- Association à la floctafénine (voir rubrique 4.5).
- Association au sultopride (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Oculaires

- La co-administration de deux collyres bêta-bloquants est déconseillée (voir rubrique 4.2).
- Dans le cas où ce collyre est administré pour diminuer la pression intra-oculaire chez les patients ayant un glaucome par fermeture de l'angle, un myotique doit être associé.
En effet, chez ces patients, l'objectif immédiat du traitement est la réouverture de l'angle, ce qui nécessite l'emploi d'un myotique afin d'obtenir une constriction pupillaire, le cartéolol n'ayant pas ou peu d'effet sur la pupille.
- Des décollements de la choroïde, contemporains d'hypotonie oculaire, ont été rapportés après traitement chirurgical du glaucome, lors de l'administration d'antiglaucomateux diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse (décrit avec le timolol et l'acétazolamide).
- Porteurs de lentilles de contact.
Il existe un risque d'intolérance aux lentilles de contact par diminution de la sécrétion lacrymale, liée d'une manière générale aux bêta-bloquants.
Le conservateur utilisé, le chlorure de benzalkonium, peut entraîner une irritation oculaire ; il peut se déposer sur les lentilles de contact souples et les décolorer ; par conséquent, ce collyre ne doit pas être utilisé en présence de lentilles souples. Les lentilles doivent être enlevées avant l'application du collyre et ne doivent pas être remises avant un délai minimum de 15 minutes après l'utilisation de ce collyre.
- Une diminution de la sensibilité au cartéolol peut apparaître après un traitement prolongé. Il convient, dans les traitements au long cours, de vérifier chaque année l'absence d'échappement thérapeutique.

Générales

Il convient de garder à l'esprit les mises en garde et précautions d'emploi des bêta-bloquants administrés par voie générale bien que les effets systémiques des bêta-bloquants ne soient observés que de façon exceptionnelle après instillation oculaire.

Ce médicament ne doit généralement pas être associé avec l'amiodarone, certains antagonistes du calcium (bepridil, varapamil, diltiazem) et des bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (voir rubrique 4.5).

Sportifs

L'attention des sportifs est attirée sur le fait que ce médicament contient un principe actif pouvant induire une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

Arrêt du traitement

Ne jamais interrompre brutalement un traitement bêta-bloquant par voie générale, en particulier chez les angineux : l'arrêt brusque peut entraîner des troubles du rythme cardiaque graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite.

La posologie doit être diminuée progressivement, c'est-à-dire sur une à deux semaines.

Bradycardie

Si la fréquence cardiaque s'abaisse au-dessous de 50-55 pulsations par minute au repos et que le patient présente des symptômes liés à la bradycardie, la posologie doit être diminuée.

Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré

Etant donné l'effet dromotrope négatif des bêta-bloquants, les bêta-bloquants ne doivent être administrés qu'avec prudence aux patients présentant un bloc auriculo-ventriculaire du premier degré.

Phéochromocytome

L'utilisation des bêta-bloquants dans le traitement de l'hypertension due au phéochromocytome traité nécessite une surveillance étroite de la pression artérielle.

Sujets âgés, insuffisants rénaux et/ou hépatiques

Chez ces sujets à risque et quand un collyre bêta-bloquant est co-administré avec un bêta-bloquant par voie générale, une adaptation posologique est souvent nécessaire.

Sujets diabétiques

Prévenir les malades diabétiques et renforcer en début de traitement l'autosurveillance glycémique. Les signes annonciateurs d'une hypoglycémie peuvent être masqués, en particulier tachycardie, palpitations et sueurs.

Psoriasis

Des aggravations de la maladie ayant été rapportées sous bêta-bloquant, l'indication mérite d'être pesée.

Réactions allergiques

Chez les patients susceptibles de faire une réaction anaphylactique sévère, quelle qu'en soit l'origine, en particulier avec des produits de contraste iodés ou la floctafénine (voir rubrique 4.5) ou au cours de traitements désensibilisants, le traitement bêta-bloquant peut entraîner une aggravation de la réaction et une résistance à son traitement par l'adrénaline aux posologies habituelles.

Anesthésie générale

Les bêta-bloquants vont entraîner une atténuation des phénomènes réflexes sympathiques. La poursuite du traitement par bêta-bloquant diminue le risque d'arythmie, d'ischémie myocardique et de poussées hypertensives per-opératoires. Il convient de prévenir l'anesthésiste que le patient est traité par un bêta-bloquant.

- Si l'arrêt du traitement est jugé nécessaire, une suspension de 48 heures est considérée comme suffisante pour permettre la réapparition de la sensibilité aux catécholamines.
- Dans certains cas le traitement bêta-bloquant ne peut être interrompu :
 - chez les malades atteints d'insuffisance coronaire, il est souhaitable de poursuivre le traitement jusqu'à l'intervention, étant donné le risque lié à l'arrêt brutal des bêta-bloquants,
 - en cas d'urgence ou d'impossibilité d'arrêt, le patient doit être protégé d'une prédominance vagale par une prémédication suffisante d'atropine renouvelée selon les besoins,
 - l'anesthésie devra faire appel à des produits aussi peu dépresseurs myocardiques que possible et les pertes sanguines devront être compensées.
- La majoration du risque anaphylactique liée à la prise de bêta-bloquants, devra être prise en considération.

Thyrotoxicose

Les bêta-bloquants peuvent masquer certains signes de thyrotoxicose, en particulier des signes cardiovasculaires.

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

1°) Collyre en solution

Une surveillance ophtalmologique est nécessaire en cas de traitement concomitant par un collyre contenant de l'adrénaline (risque de mydriase).

2°) Autres médicaments

Bien que les quantités de bêta-bloquants passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, le risque d'interactions médicamenteuses existe. Il convient donc de tenir compte des interactions observées avec les bêta-bloquants administrés par voie générale.

Associations contre-indiquées

+ Floctafénine

En cas de choc ou d'hypotension dus à la floctafénine, réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants.

+ Sultopride

Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes (tachycardie ventriculaire rapide atypique).

Associations déconseillées

+ Amiodarone

Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

+ Antagonistes du calcium (bépridil, diltiazem et vérapamil)

Troubles de l'automatisme (bradycardie excessive, arrêt sinusal), troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculoventriculaire, et défaillance cardiaque (synergie des effets).

Une telle association doit se faire sous surveillance clinique étroite et ECG, en particulier chez le sujet âgé ou en début de traitement.

+ Bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque

Risque de majoration des effets indésirables des bêta-bloquants, avec notamment un risque important de bradycardie.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anesthésiques volatils halogénés

Réduction des réactions cardiovasculaires de compensation par les bêta-bloquants (l'inhibition bêta-adrénergique peut être levée durant l'intervention par les bêta-stimulants).

En règle générale, ne pas arrêter le traitement bêta-bloquant et, de toute façon, éviter l'arrêt brutal. Informer l'anesthésiste de ce traitement.

+ Anticholinestérasiques : donépézil, galantamine, rivastigmine, néostigmine, pyridostigmine, tacrine, ambénonium

Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants).
Surveillance clinique régulière.

+ Une potentialisation des effets systémiques bêta-bloquants du collyre en solution et une augmentation des concentrations plasmatiques du bêta-bloquant ont été rapportées **lors de la co-administration d'un collyre bêta-bloquant en solution et de la quinidine**, probablement en raison de l'inhibition du métabolisme du bêta-bloquant par la quinidine (décrit pour le timolol).

+ Baclofène

Majoration de l'effet antihypertenseur.
Surveillance de la pression artérielle et adaptation posologique de l'antihypertenseur si nécessaire.

+ Clonidine et autres antihypertenseurs centraux (alphanéthylidopa, guanfacine, moxonidine, rilménidine)

Augmentation importante de la pression artérielle en cas d'arrêt brutal du traitement antihypertenseur central. Éviter l'arrêt brutal de l'antihypertenseur central. Surveillance clinique.

+ Insuline, sulfamides hypoglycémisants

Tous les bêta-bloquants peuvent masquer certains symptômes de l'hypoglycémie : les palpitations et la tachycardie.

La plupart des bêta-bloquants non cardiosélectifs augmentent l'incidence et la sévérité de l'hypoglycémie. Prévenir le malade et renforcer, surtout au début du traitement, l'autosurveillance sanguine.

+ Médicaments donnant des torsades de pointes

Antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dofétilide, ibutilide, sotalol), certains neuroleptiques : phénothiaziniques (chlorpromazine, cyamémazine, lévomépromazine, thioridazine, trifluopérazine), benzamides (amisulpride, sulpiride, tiapride), butyrophénones (dropéridol, halopéridol), autres neuroleptiques (pimozide) et autres médicaments tels que : bépripil, cisapride, diphémanil, érythromycine IV, vincamine IV, mizolastine, halofantrine, sparfloxacine, pentamidine, moxifloxacine...

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

+ Propafénone

Troubles de la contractilité, de l'automatisme et de la conduction (suppression des mécanismes sympathiques compensateurs).

Surveillance clinique et ECG.

Associations à prendre en compte

+ AINS (voie générale) y compris les inhibiteurs sélectifs de cox-2

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS et rétention hydrosodée avec les AINS pyrazolés).

+ Alpha-bloquant à visée urologique : alfuzosine, doxazosine, prazosine, tamsulosine, térazosine.

Majoration de l'effet hypotenseur, risque d'hypotension orthostatique majoré.

+ Amifostine

Majoration de l'effet antihypertenseur.

+ Antagonistes du calcium (dihydropyridines)

Hypotension, défaillance cardiaque chez les malades en insuffisance cardiaque latente ou non contrôlée (effet inotrope négatif in vitro des dihydropyridines, plus ou moins marqué en fonction des produits, et susceptible de s'additionner aux effets inotropes négatifs des bêta-bloquants). La présence d'un traitement bêta-bloquant peut par ailleurs minimiser la réaction sympathique réflexe mise en jeu en cas de répercussion hémodynamique excessive.

+ Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques), antipsychotiques

Effet antihypertenseur et risque d'hypotension orthostatique majorés (effet additif).

+ Méfloquine

Risque de bradycardie excessive (addition des effets bradycardisants)

4.6. Grossesse et allaitement

Le passage systémique des bêta-bloquants administrés par voie oculaire est moindre que par voie générale mais néanmoins réel.

Grossesse

Il n'y a pas de données sur l'utilisation du Cartéol L.P. chez la femme enceinte.

Les études de toxicité chez l'animal grévise n'indiquent pas d'effet indésirable pouvant se retrouver lors de l'utilisation du Cartéol L.P. en clinique (voir rubrique 5.3).

Après utilisation par voie systémique, l'action bêta-bloquante persiste plusieurs jours après la naissance chez le nouveau-né de mère traitée et peut se manifester sous la forme d'une bradycardie, d'une difficulté respiratoire ou d'une hypoglycémie. Mais en général, il n'y a pas de répercussion clinique.

Cependant, en raison de la réduction des réactions de compensations cardiovasculaires, une défaillance cardiaque peut survenir, nécessitant une hospitalisation en soins intensifs (voir rubrique 4.9), auquel cas l'utilisation de solutés de remplissage doit être évitée (risque d'œdème aigu du poumon).

Cartéol L.P. peut être prescrit pendant la grossesse, si nécessaire. En cas de traitement jusqu'à l'accouchement, une surveillance étroite du nouveau-né (rythme cardiaque et glycémie pendant les 3 à 5 premiers jours de la vie) est recommandée.

Allaitement

L'excrétion du cartéolol dans le lait maternel chez la femme n'est pas connue. Les études chez l'animal ont montré que le cartéolol était excrété dans le lait. La décision de poursuivre ou d'arrêter le traitement par Cartéol L.P. doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement maternel pour l'enfant et du bénéfice du traitement par Cartéol L.P. pour la mère. En cas de traitement pendant l'allaitement, les propriétés pharmacologiques de Cartéol L.P. (hypoglycémie, bradycardie) doivent être prises en compte.

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

Ce collyre présente des effets indésirables (en particulier troubles de la vision) qui peuvent compromettre l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Comme tous les médicaments ophtalmiques à usage local, le collyre cartéolol peut passer dans la circulation générale et les effets indésirables observés avec les bêta-bloquants par voie orale peuvent survenir.

Le chlorure de benzalkonium peut entraîner des irritations oculaires et cutanées (voir rubrique 4.4).

Troubles cardiaques et vasculaires :

Oculaires : syncope, palpitation, arythmie, bloc de branche.

Systémiques : bradycardie, hypotension, insuffisance cardiaque, ralentissement de la conduction auriculo-ventriculaire ou aggravation d'un bloc auriculo-ventriculaire existant, claudication, syndrome de Raynaud, refroidissement des extrémités.

Troubles oculaires :

Oculaires : signes et symptômes d'une irritation oculaire, incluant une sensation légère de brûlure ou picotements en début de traitement, vision trouble, hyperhémie conjonctivale, conjonctivite, blépharite, kératite, diminution de la sensibilité cornéenne, sécheresse oculaire.

Systémiques : troubles visuels, incluant des modifications de la réfraction (dus à l'arrêt d'un traitement myotique dans certains cas), ptosis, diplopie, décollement de la choroïde (après chirurgie filtrante).

Troubles gastro-intestinaux :

Oculaires : dyspepsie, sécheresse buccale.

Systémiques : nausées, vomissements, diarrhée, gastralgie.

Troubles généraux et du site d'administration :

Oculaires : fatigue, douleur thoracique.

Systémiques : asthénie.

Troubles immunologiques :

Oculaires : lupus érythémateux disséminé.

Systémique : signes et symptômes de réactions allergiques comprenant anaphylaxie, angioedème, urticaire, éruptions localisées et généralisées.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Systémiques : hypoglycémie.

Troubles psychiatriques et du système nerveux :

Oculaires : céphalée, vertige, aggravation des signes de myasthénie.

Systémiques : dépression, insomnie, cauchemars, diminution de la libido, impuissance.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Oculaires : dyspnée, toux.

Systémiques : bronchospasme (principalement chez les patients atteints d'une maladie bronchospastique pré-existante).

Troubles cutanés et sous-cutanés :

Oculaires : alopécie.

Systémiques : symptômes cutanés variés, comprenant urticaire, anaphylaxie, angioedème (œdème angio-neurotique), éruptions cutanées, éruptions psoriasiformes ou aggravation de psoriasis (voir rubrique 4.4).

Sur le plan biologique :

De rares cas d'anticorps antinucléaires ont été observés, seulement exceptionnellement, accompagnés de symptômes cliniques tels que syndrome lupique, qui régressent à l'arrêt du traitement.

4.9. Surdosage

Bien que les quantités de bêta-bloquants passant dans la circulation systémique soient faibles après instillation oculaire, le risque de surdosage doit être gardé à l'esprit.

L'expérience de surdosage par voie oculaire est limitée.

En cas de surdosage accidentel par voie oculaire, lavez les yeux avec une solution stérile de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0.9 %).

En cas de prise orale accidentelle ou de mésusage, les symptômes et la conduite à tenir sont calqués sur ceux d'un surdosage en bêta-bloquant par voie générale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agent bêta-bloquant

Code ATC : S01ED05

Sur le plan général

Le cartéolol est un bêta-bloquant non cardiosélectif, avec un pouvoir agoniste partiel [activité sympathomimétique intrinsèque (ASI) modérée] et un effet stabilisant de membrane non significatif (anesthésique local ou quinidine-like).

Sur le plan oculaire

- Le chlorhydrate de cartéolol en collyre abaisse la tension intra-oculaire, associée ou non à un glaucome, en diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse.
- Son activité se manifeste habituellement environ 30 minutes après instillation, atteint son maximum en 2 à 4 heures et est encore présente au bout de 24 heures.
- Stabilité de l'effet hypotenseur dans le temps : l'effet peut rester constant pendant un an.
- Une diminution de la sensibilité au chlorhydrate de cartéolol reste cependant possible, notamment après un traitement plus prolongé.
- Il n'y a pratiquement pas de modification du diamètre pupillaire ou de l'accommodation.

L'excipient de Cartéol L.P. 2 % contient un polymère hydrosoluble (acide alginique) qui possède des propriétés physiques (telles que bio-adhésivité, interactions ioniques...) permettant de diminuer la fréquence des instillations journalières à une seule instillation.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les concentrations plasmatiques moyennes observées après 2 mois d'instillations répétées de Cartéol L.P. 2 % chez les patients glaucomateux sont inférieures avec la formulation à libération prolongée administrée une fois par jour ($C_{max} = 1,72$ ng/ml) qu'avec la formulation classique administrée deux fois par jour ($C_{max} = 3,64$ ng/ml).

Bien que la fonction rénale soit importante pour l'élimination, il n'y a pas eu d'étude menée chez les patients insuffisants rénaux.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des tests conventionnels d'évaluation de la pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité ou de carcinogénicité, n'ont pas révélé de risque particulier chez l'homme.

Lors des études de toxicité sur la fonction de reproduction, une embryotoxicité a été mise en évidence à de fortes doses par voie orale, correspondant à des niveaux d'exposition systémique considérés comme suffisamment élevés par rapport à l'exposition systémique liée à l'utilisation du collyre Cartéol en clinique. Le cartéolol n'a pas montré de propriétés tératogènes lors des études de reproduction.

Il a été rapporté chez les rats, que le chlorhydrate de cartéolol pouvait passer la barrière placentaire et était faiblement excrété dans le lait.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Solution de chlorure de benzaikonium, acide alginique (E400), phosphate monosodique dihydraté (E339), phosphate disodique dodécahydraté (E339), chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), eau purifiée.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Durée de conservation après première ouverture du flacon : 28 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

Après ouverture, à conserver maximum 28 jours.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

3 ml en flacon compte goutte (PE) avec bouchon à vis (polypropylène).

3 x 3 ml en flacon compte goutte (PE) avec bouchon à vis (polypropylène).

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 CHAUVIN S.A.

416, RUE SAMUEL MORSE

LE MILLENAIRE II

34961 MONTPELLIER CEDEX 2

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

- 357 895-2 : 3 ml en flacon compte goutte (PE).

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.