ANSM - Mis à jour le : 17/09/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

HALDOL DECANOAS LP 50 mg/mL, solution injectable à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Décanoate d'halopéridol..... 70,52 mg
(Correspondant à halopéridol..... 50 mg)

Pour une ampoule de 1 ml

Excipient à effet notoire :

Chaque ml de solution contient 15 mg d'alcool benzylique et jusqu'à 1 ml d'huile de sésame.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable à libération prolongée.

Solution légèrement ambrée, légèrement visqueuse, exempte de particules visibles.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

HALDOL DECANOAS LP est indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie et du trouble schizo-affectif chez les patients adultes actuellement stabilisés par l'halopéridol oral (voir rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

L'instauration du traitement et l'ajustement de la dose doivent être réalisés sous étroite surveillance clinique.

Posologie

La dose prescrite à chaque patient dépendra à la fois de la sévérité des symptômes et de la dose d'halopéridol oral actuellement utilisée. Les patients doivent toujours recevoir la plus faible dose efficace.

La dose initiale de décanoate d'halopéridol correspond à un multiple de la dose quotidienne d'halopéridol oral, il n'est pas possible de fournir des recommandations spécifiques concernant le changement de traitement après utilisation d'autres antipsychotiques (voir rubrique 5.1).

Adultes âgés de 18 ans et plus

Tableau 1 : doses de décanoate d'halopéridol recommandées chez les adultes âgés de 18 ans et plus

Transition après le traitement oral par l'halopéridol

- Il est recommandé d'utiliser une dose de décanoate d'halopéridol correspondant à 10 à 15 fois la dose quotidienne antérieure d'halopéridol oral.

- Sur la base de ce rapport de conversion, la dose de décanoate d'halopéridol sera de 25 à 150 mg chez la plupart des patients.

Poursuite du traitement

- Il est recommandé d'ajuster la dose de décanoate d'halopéridol par paliers de 50 mg maximum toutes les 4 semaines (selon la réponse de chaque patient au traitement) jusqu'à obtenir un effet thérapeutique optimal.

- La dose la plus efficace devrait être comprise dans un intervalle de 50 à 200 mg.

- Il est recommandé d'évaluer le rapport bénéfice/risque au cas par cas lorsque des doses supérieures à 200 mg toutes les 4 semaines sont envisagées.

- La dose maximale de 300 mg toutes les 4 semaines ne doit pas être dépassée car, au-delà, les risques en termes de sécurité sont supérieurs aux bénéfices cliniques apportés par le traitement.

Fréquence d'administration

- Les injections seront habituellement espacées de 4 semaines.

- Un ajustement de la fréquence d'administration peut être nécessaire (selon la réponse de chaque patient au traitement).

Traitement complémentaire par l'halopéridol non-décanoate

- Un traitement complémentaire par une forme d'halopéridol non-décanoate peut être envisagé pendant la transition vers le traitement par HALDOL DECANOAS, l'ajustement de la dose ou les épisodes d'exacerbation des symptômes psychotiques (selon la réponse de chaque patient au traitement).

- La dose totale d'halopéridol résultant de l'association des deux formulations ne doit pas dépasser la dose orale maximale correspondante d'halopéridol, à savoir 20 mg/jour.

Populations particulières

Personnes âgées

Tableau 2 : doses de décanoate d'halopéridol recommandées chez les patients âgés

Transition après le traitement oral par l'halopéridol

- Il est recommandé d'utiliser une faible dose de décanoate d'halopéridol, comprise entre 12,5 et 25 mg.

Poursuite du traitement

- Il est recommandé d'ajuster la dose de décanoate d'halopéridol uniquement si nécessaire (selon la réponse de chaque patient au traitement) jusqu'à obtenir un effet thérapeutique optimal.

- La dose la plus efficace devrait être comprise dans un intervalle de 25 à 75 mg.

- Des doses supérieures à 75 mg toutes les 4 semaines ne doivent être envisagées que chez les patients qui ont préalablement toléré des doses supérieures et après réévaluation du rapport bénéfice/risque pour chaque patient.

Fréquence d'administration

- Les injections seront habituellement espacées de 4 semaines.

- Un ajustement de la fréquence d'administration peut être nécessaire (selon la réponse de chaque patient au traitement).

Traitement complémentaire par l'halopéridol non-décanoate

- Un traitement complémentaire par une forme d'halopéridol non-décanoate peut être envisagé pendant la transition vers le traitement par HALDOL DECANOAS, l'ajustement de la dose ou les épisodes d'exacerbation des symptômes psychotiques (selon la réponse de chaque patient au traitement).

- La dose totale d'halopéridol résultant de l'association des deux formulations ne doit pas dépasser la dose maximale correspondante d'halopéridol oral de 5 mg/jour, ou la dose précédente d'halopéridol oral chez les patients traités au long cours par l'halopéridol oral.

Insuffisance rénale

L'influence de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'halopéridol n'a pas été évaluée. Aucun ajustement de la dose n'est recommandé, néanmoins *il est conseillé de procéder avec prudence lors de l'utilisation du traitement* chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Cependant, en cas d'insuffisance rénale sévère, il peut être nécessaire d'utiliser une dose initiale plus faible et d'ajuster ensuite la dose par paliers plus petits et plus espacés que chez les patients ne présentant pas d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

L'influence de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'halopéridol n'a pas été évaluée. L'halopéridol étant très largement métabolisé dans le foie, il est recommandé de réduire la dose initiale de moitié et d'ajuster la dose par paliers plus petits et plus espacés que chez les patients ne présentant pas d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'HALDOL DECANOAS LP chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

HALDOL DECANOAS LP est destiné à être utilisé par voie intramusculaire uniquement et ne doit pas être administré par voie intraveineuse. Il est administré en injection intramusculaire profonde dans la région glutéale. Il est recommandé d'effectuer les injections en alternance dans l'un et l'autre des deux muscles fessiers. L'administration de volumes supérieurs à 3 mL n'est pas recommandée car elle est inconfortable pour le patient. Pour les instructions concernant la manipulation d'HALDOL DECANOAS, voir rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- État comateux.
- Dépression du système nerveux central (SNC).
- Maladie de Parkinson.
- Démence à corps de Lewy.
- Paralysie supranucléaire progressive.
- Allongement connu de l'intervalle QTc ou syndrome du QT long congénital.
- Infarctus du myocarde aigu récent.
- Insuffisance cardiaque non compensée.
- Antécédents d'arythmies ventriculaires ou de torsades de pointes.
- Hypokaliémie non corrigée.
- Traitement concomitant par des médicaments allongeant l'intervalle QT (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mortalité accrue chez les personnes âgées atteintes de démence

De rares cas de mort subite ont été signalés chez des patients atteints de troubles psychiatriques traités par des antipsychotiques, notamment par l'halopéridol (voir rubrique 4.8).

Les patients âgés atteints de psychose liée à une démence et traités par des antipsychotiques sont exposés à un risque accru de mortalité. L'analyse de 17 études contrôlées contre placebo (d'une durée modale de 10 semaines), portant essentiellement sur des patients traités par des antipsychotiques atypiques, a révélé un risque de mortalité compris, chez les patients traités, entre 1,6 et 1,7 fois le risque correspondant chez les patients sous placebo. Sur la durée d'une

étude contrôlée typique de 10 semaines, le taux de mortalité a été d'environ 4,5 % chez les patients traités par des antipsychotiques, contre 2,6 % environ dans le groupe placebo. Bien que les causes de mortalité aient été diverses, la plupart des décès sont apparus être d'origine cardiovasculaire (insuffisance cardiaque, mort subite, par exemple) ou infectieuse (pneumonie, par exemple). Les études observationnelles semblent indiquer que le traitement par l'halopéridol chez les patients âgés est également associé à une mortalité accrue. Cette association pourrait être plus importante avec l'halopéridol qu'avec les antipsychotiques atypiques ; elle est plus marquée pendant les 30 premiers jours suivant le début du traitement et persiste pendant au moins 6 mois. Il n'a pas été clairement établi dans quelle mesure cette association est imputable au médicament ou plutôt liée aux conditions du patient.

HALDOL DECANOAS LP n'est pas indiqué pour le traitement des troubles du comportement liés à la démence.

Effets cardiovasculaires

Outre les cas de mort subite, des allongements de l'intervalle QTc et/ou des arythmies ventriculaires ont été signalés avec l'halopéridol (voir rubriques 4.3 et 4.8). Le risque de survenue de ces événements semble être plus élevé à forte dose, à forte concentration plasmatique, chez les patients prédisposés ou en cas d'administration par voie parentérale, en particulier intraveineuse.

HALDOL DECANOAS LP ne doit pas être administré par voie intraveineuse.

La prudence est conseillée chez les patients présentant une bradycardie, une maladie cardiaque, des antécédents familiaux d'allongement du QTc ou des antécédents de consommation importante d'alcool. La prudence est également requise chez les patients susceptibles de présenter des concentrations plasmatiques élevées (voir rubrique 4.4, Métaboliseurs lents du CYP2D6).

Il est recommandé de réaliser un ECG à l'initiation du traitement. La nécessité d'effectuer des ECG de contrôle pendant le traitement pour surveiller l'allongement de l'intervalle QTc et les arythmies ventriculaires doit être évaluée chez tous les patients. En cas d'allongement du QTc en cours de traitement, il est recommandé de réduire la dose, mais la prise d'halopéridol doit être interrompue si le QTc dépasse 500 ms.

Les déséquilibres électrolytiques tels que l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie augmentent le risque d'arythmies ventriculaires et doivent donc être corrigés avant de commencer le traitement par l'halopéridol. Par conséquent, un bilan initial des électrolytes suivi de contrôles réguliers est recommandé.

Des cas de tachycardie et d'hypotension (notamment d'hypotension orthostatique) ont également été signalés (voir rubrique 4.8). La prudence est recommandée lors de l'administration d'halopéridol chez des patients enclins à l'hypotension ou à l'hypotension orthostatique.

Événements vasculaires cérébraux

Lors des études cliniques randomisées, contrôlées contre placebo, menées chez des patients atteints de démence, une augmentation d'un facteur 3 environ du risque d'événements vasculaires cérébraux indésirables a été observée avec certains antipsychotiques atypiques. Les études observationnelles qui ont comparé le taux d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) chez les patients âgés exposés à des antipsychotiques, tous types confondus, au taux d'AVC chez ceux non exposés à des médicaments de ce type ont constaté que le taux d'AVC était plus élevé parmi les patients exposés. Cette majoration pourrait être plus importante avec l'ensemble des butyrophénones, y compris l'halopéridol. Le mécanisme à l'origine de cette augmentation du risque n'est pas connu. Une augmentation du risque ne peut être exclue chez les autres

populations de patients. HALDOL DECANOAS LP doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'AVC.

Syndrome malin des neuroleptiques

L'halopéridol a été associé à des cas de syndrome malin des neuroleptiques : une réaction idiosyncrasique rare caractérisée par une hyperthermie, une rigidité musculaire généralisée, une instabilité du système nerveux autonome, des troubles de la conscience et une augmentation des taux sériques de créatine phosphokinase. L'hyperthermie est souvent un signe précoce de ce syndrome. Le traitement antipsychotique doit être immédiatement interrompu et un traitement symptomatique approprié doit être mis en place, ainsi qu'une surveillance rapprochée.

Dyskinésie tardive

Une dyskinésie tardive peut apparaître chez certains patients traités au long cours ou après l'arrêt du médicament. Le syndrome est principalement caractérisé par des mouvements répétitifs involontaires de la langue, du visage, de la bouche ou de la mâchoire. Les manifestations peuvent être permanentes chez certains patients. Le syndrome peut être occulté par la réinstauration du traitement, l'augmentation de la dose ou le passage à un antipsychotique différent. Si des signes et symptômes de dyskinésie tardive apparaissent, l'arrêt de tous les antipsychotiques, y compris d'HALDOL DECANOAS LP, doit être envisagé.

Symptômes extrapyramidaux

Des symptômes extrapyramidaux peuvent survenir (par exemple, tremblement, rigidité, hypersalivation, bradykinésie, akathisie, dystonie aiguë). L'utilisation d'halopéridol a été associée à l'apparition d'une akathisie, caractérisée par une sensation subjective d'agitation désagréable ou éprouvante et un besoin de bouger, souvent accompagnés d'une incapacité à rester assis ou debout sans bouger. Cet effet survient le plus souvent pendant les premières semaines du traitement. Chez les patients développant ces symptômes, une augmentation de la dose peut être délétère.

Une dystonie aiguë peut survenir pendant les premiers jours du traitement par l'halopéridol, mais son apparition a également été signalée plus tardivement et à la suite d'augmentations de la dose. Les symptômes dystoniques peuvent comprendre le torticolis, les grimaces faciales, le trismus, la protrusion linguale et les mouvements oculaires anormaux, notamment la crise oculogyre (liste non exhaustive). Le risque de survenue de ces réactions est plus important chez les patients de sexe masculin et les plus jeunes. En cas de dystonie aiguë, il peut être nécessaire d'arrêter la prise du médicament.

Si nécessaire, il est possible de prescrire des médicaments antiparkinsoniens de type anticholinergique pour corriger les symptômes extrapyramidaux, mais il est recommandé de ne pas les prescrire de façon systématique à titre préventif. Lorsqu'un traitement concomitant par un antiparkinsonien est requis, il peut être nécessaire de le poursuivre après l'arrêt d'HALDOL DECANOAS LP, s'il est excrété plus rapidement que l'halopéridol, afin d'éviter l'apparition ou l'aggravation de symptômes extrapyramidaux. Le risque d'augmentation de la pression intra-oculaire doit être pris en compte lorsque des médicaments anticholinergiques, y compris des médicaments antiparkinsoniens, sont administrés en concomitance avec HALDOL DECANOAS LP.

Crises épileptiques/convulsions

La survenue de crises épileptiques déclenchées par l'halopéridol a été signalée. La prudence est requise chez les patients atteints d'épilepsie ou présentant des prédispositions aux crises

épileptiques (sevrage alcoolique et lésions cérébrales, par exemple).

Sécurité hépatobiliaire

L'halopéridol étant métabolisé par le foie, il est conseillé d'ajuster la dose et de procéder avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 5.2). Des cas isolés d'anomalies de la fonction hépatique ou d'hépatite, le plus souvent cholestatique, ont été signalés (voir rubrique 4.8).

Sécurité endocrinienne

La thyroxine peut favoriser l'apparition d'effets toxiques de l'halopéridol. Chez les patients atteints d'hyperthyroïdie, le traitement antipsychotique ne devra être utilisé qu'avec précaution et devra toujours être accompagné d'un traitement visant à rétablir l'euthyroïdie.

Les effets hormonaux des antipsychotiques comprennent l'hyperprolactinémie, laquelle peut entraîner une galactorrhée, une gynécomastie et une oligoménorrhée ou une aménorrhée (voir rubrique 4.8). Les études de cultures tissulaires semblent indiquer que le développement des cellules au sein des tumeurs mammaires humaines pourrait être stimulé par la prolactine. Bien qu'aucune association claire n'ait été démontrée entre l'administration d'antipsychotiques et les tumeurs mammaires humaines lors des études cliniques et épidémiologiques, la prudence est recommandée en présence d'antécédents médicaux pertinents. HALDOL DECANOAS LP doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une hyperprolactinémie préexistante ou de possibles tumeurs prolactino-dépendantes (voir rubrique 5.3).

Des cas d'hypoglycémie et de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ont été signalés avec l'halopéridol (voir rubrique 4.8).

Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été signalés avec les antipsychotiques. Étant donné que les patients traités par des antipsychotiques présentent souvent des facteurs de risque acquis de TEV, tous les facteurs de risque éventuels de TEV doivent être identifiés avant et pendant le traitement par HALDOL DECANOAS LP et des mesures préventives doivent être prises.

Instauration du traitement

Lorsqu'un traitement par HALDOL DECANOAS LP est envisagé, le patient doit être traité initialement avec de l'halopéridol oral afin de réduire le risque de réaction indésirable inattendue à l'halopéridol.

Patients atteints de dépression

Il est recommandé de ne pas utiliser HALDOL DECANOAS LP seul lorsque la dépression est l'affection prédominante chez un patient. Le médicament peut être associé à des antidépresseurs pour traiter les patients chez lesquels coexistent une dépression et une psychose (voir rubrique 4.5).

Métaboliseurs lents du CYP2D6

HALDOL DECANOAS doit être utilisé avec précaution chez les patients connus pour être des métaboliseurs lents du cytochrome P450 (CYP) 2D6 et recevant en parallèle un inhibiteur du CYP3A4.

Excipients d’HALDOL DECANOAS

HALDOL DECANOAS LP contient de l’alcool benzylique, qui peut provoquer des réactions allergiques. HALDOL DECANOAS LP doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d’insuffisance rénale ou hépatique, ainsi que chez les patientes enceintes ou qui allaitent, en raison du risque d’accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

HALDOL DECANOAS LP contient de l'huile de sésame, qui peut dans de rares cas provoquer des réactions allergiques sévères.

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

Les études d’interaction n’ont été réalisées que chez l’adulte.

Effets cardiovasculaires

L’utilisation d’HALDOL DECANOAS LP est contre-indiquée en association avec les médicaments connus pour allonger l’intervalle QTc (voir rubrique 4.3), par exemple :

- les anti-arythmiques de classe IA (p. ex., disopyramide, quinidine).
- les anti-arythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, dofétilide, dronédarone, ibutilide, sotalol).
- certains antidépresseurs (p. ex., citalopram, escitalopram).
- certains antibiotiques (p. ex., azithromycine, clarithromycine, érythromycine, lévofloxacine, moxifloxacine, télithromycine).
- d’autres antipsychotiques (p. ex., dérivés de la phénothiazine, sertindole, pimozide, ziprasidone).
- certains antifongiques (p. ex., pentamidine).
- certains antipaludéens (p. ex., halofantrine).
- certains traitements gastro-intestinaux (p. ex., dolasétron).
- certains médicaments utilisés pour le traitement du cancer (p. ex., torémifène, vandétanib).
- certains autres médicaments (p. ex., bépridil, méthadone).

Cette liste n’est pas exhaustive.

La prudence est conseillée lorsque HALDOL DECANOAS LP est utilisé en association avec des médicaments connus pour provoquer un déséquilibre électrolytique (voir rubrique 4.4).

Médicaments pouvant augmenter les concentrations plasmatiques de l’halopéridol

L’halopéridol est métabolisé par plusieurs voies (voir rubrique 5.2). Les principales voies sont la glucurono-conjugaison et la réduction cétonique. Le système enzymatique du cytochrome P450

est également impliqué, en particulier le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, le CYP2D6. L'inhibition de ces voies de métabolisation par un autre médicament ou la réduction de l'activité enzymatique du CYP2D6 peuvent conduire à une augmentation des concentrations de l'halopéridol. Les effets de l'inhibition du CYP3A4 et de la réduction de l'activité enzymatique du CYP2D6 peuvent être cumulatifs (voir rubrique 5.2). D'après les informations limitées et parfois contradictoires qui sont disponibles, l'augmentation potentielle des concentrations plasmatiques de l'halopéridol, lors de l'administration concomitante d'un inhibiteur du CYP3A4 et/ou du CYP2D6, peut être comprise entre 20 % et 40 % bien que, dans certains cas, des augmentations allant jusqu'à 100 % aient été rapportées. Les médicaments susceptibles de provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de l'halopéridol (d'après l'expérience clinique ou le mécanisme d'interaction médicamenteuse) comprennent, par exemple :

- les inhibiteurs du CYP3A4 : alprazolam, fluvoxamine, indinavir, itraconazole, kétoconazole, néfazodone, posaconazole, saquinavir, vérapamil, voriconazole.

- les inhibiteurs du CYP2D6 : bupropion, chlorpromazine, duloxétine, paroxétine, prométhazine, sertraline, venlafaxine.

- les inhibiteurs combinés du CYP3A4 et du CYP2D6 : fluoxétine, ritonavir.

- des médicaments dont le mécanisme est incertain : buspirone.

Cette liste n'est pas exhaustive.

L'augmentation des concentrations plasmatiques de l'halopéridol peut entraîner une majoration du risque d'effets indésirables, notamment d'allongement du QTc (voir rubrique 4.4). Des allongements du QTc ont été observés lorsque l'halopéridol a été administré avec une association des inhibiteurs métaboliques que sont le kétoconazole (400 mg/jour) et la paroxétine (20 mg/jour).

Chez les patients prenant de l'halopéridol en concomitance avec des médicaments de ce type, il est recommandé de surveiller les signes ou symptômes d'une majoration ou d'une prolongation des effets pharmacologiques de l'halopéridol et de réduire la dose d'HALDOL DECANOAS LP si nécessaire.

Médicaments pouvant réduire les concentrations plasmatiques de l'halopéridol

L'administration concomitante d'halopéridol et d'inducteurs enzymatiques puissants du CYP3A4 peut entraîner une diminution progressive des concentrations plasmatiques de l'halopéridol au point d'en réduire potentiellement l'efficacité, par exemple :

- Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine, millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Cette liste n'est pas exhaustive.

Une induction enzymatique peut être observée au bout de quelques jours de traitement. L'induction enzymatique atteint généralement son niveau maximal en l'espace de 2 semaines environ et peut ensuite persister pendant une durée similaire après l'arrêt du traitement par le médicament. En cas de traitement concomitant par des inducteurs du CYP3A4, il est recommandé de maintenir les patients sous surveillance et d'augmenter la dose d'HALDOL DECANOAS LP si nécessaire. Après l'arrêt de l'inducteur du CYP3A4, la concentration de l'halopéridol peut augmenter progressivement et il peut donc être nécessaire de réduire la dose

d’HALDOL DECANOAS LP.

Le valproate de sodium est connu pour inhiber la glucurono-conjugaison mais n’altère pas les concentrations plasmatiques de l’halopéridol.

Effets de l’halopéridol sur les autres médicaments

L’halopéridol peut amplifier la dépression du SNC induite par l’alcool ou par les médicaments dépresseurs du SNC, notamment les hypnotiques, les sédatifs ou les analgésiques puissants. Une majoration de l’effet sur le SNC a également été rapportée en association avec la méthyldopa.

L’halopéridol peut antagoniser l’action de l’adrénaline et des autres médicaments sympathomimétiques (stimulants tels que les amphétamines, par exemple) et inverser les effets hypotenseurs des antagonistes adrénergiques tels que la guanéthidine.

L’halopéridol peut antagoniser les effets de la lévodopa et des autres agonistes de la dopamine.

L’halopéridol est un inhibiteur du CYP2D6. L’halopéridol inhibe le métabolisme des antidépresseurs tricycliques (imipramine, désipramine, par exemple), ce qui conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments.

Autres formes d’interactions

Dans de rares cas, les symptômes suivants ont été signalés lors de l’utilisation concomitante de lithium et d’halopéridol : encéphalopathie, symptômes extrapyramidaux, dyskinésie tardive, syndrome malin des neuroleptiques, syndrome cérébelleux aigu et coma. La plupart de ces symptômes ont été réversibles. Il n’a pas été clairement établi s’il s’agit là d’une entité clinique distincte.

En cas de traitement concomitant par le lithium et par HALDOL DECANOAS LP, il est néanmoins conseillé d’arrêter immédiatement le traitement si des symptômes de ce type apparaissent.

Un antagonisme des effets de la phénindione, un anticoagulant, a été rapporté.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Un nombre limité de données chez la femme enceinte (plus de 400 grossesses) n’a mis en évidence aucun effet de malformation, ni toxique pour le fœtus ou le nouveau-né de l’halopéridol. Cependant, des cas isolés d’anomalies congénitales ont été signalés après une exposition fœtale à l’halopéridol en association avec d’autres médicaments. Les études effectuées chez l’animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d’éviter l’utilisation d’HALDOL DECANOAS LP pendant la grossesse.

Les nouveau-nés exposés aux antipsychotiques (y compris l’halopéridol) pendant le troisième trimestre de la grossesse courent un risque de réactions indésirables, notamment des symptômes extrapyramidaux et/ou des symptômes de sevrage, dont la sévérité et la durée peuvent varier, après l’accouchement. Des cas d’agitation, d’hypertonie, d’hypotonie, de tremblement, de somnolences, de détresse respiratoire et de troubles alimentaires ont été signalés. Par conséquent, il est recommandé de surveiller étroitement les nouveau-nés.

Allaitement

L’halopéridol est excrété dans le lait maternel. De faibles quantités d’halopéridol ont été détectées dans le plasma et l’urine de nouveau-nés allaités par des mères traitées par

l’halopéridol. Il n’existe pas de données suffisantes concernant les effets de l’halopéridol chez les nouveau-nés allaités.

Une décision doit être prise soit d’interrompre l’allaitement soit d’interrompre le traitement avec HALDOL DECANOAS LP en prenant en compte le bénéfice de l’allaitement pour l’enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

L’halopéridol augmente le taux de prolactine. L’hyperprolactinémie peut inhiber la GnRH hypothalamique, entraînant une réduction de la sécrétion de gonadotrophine par l’hypophyse. Ceci peut inhiber la fonction de reproduction en altérant la stéroïdogenèse gonadique chez les femmes comme chez les hommes (voir rubrique 4.4).

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

HALDOL DECANOAS a une influence modérée sur l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Un certain niveau de sédation ou de perte de vigilance est possible, en particulier à forte dose et en début de traitement, et cet effet peut être potentialisé par l’alcool. Il est recommandé de conseiller aux patients de ne pas conduire de véhicules ou utiliser de machines pendant le traitement, jusqu’à ce que leur sensibilité au médicament soit connue.

4.8. Effets indésirables

La sécurité du décanoate d’halopéridol a été évaluée chez 410 patients dans le cadre de 3 études comparatives (1 comparant le décanoate d’halopéridol à la fluphénazine et 2 comparant la forme décanoate à l’halopéridol oral), de 9 études en ouvert et d’une étude dose-réponse.

D’après les données de sécurité compilées issues de ces études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment signalés ont été : syndrome extrapyramidal (14 %), tremblement (8%), parkinsonisme (7 %), rigidité musculaire (6 %) et somnolences (5 %).

Par ailleurs, la sécurité de l’halopéridol a été évaluée chez 284 patients traités par l’halopéridol dans le cadre de 3 études cliniques contrôlées contre placebo et chez 1 295 patients traités par l’halopéridol dans le cadre de 16 études cliniques en double aveugle contrôlées contre comparateur actif.

Le tableau 3 présente les effets indésirables qui ont été :

- signalés au cours des études cliniques avec le décanoate d’halopéridol ;
- signalés au cours des études cliniques avec l’halopéridol (formulations non-décanoate) en lien avec la fraction active ;
- identifiés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation avec le décanoate d’halopéridol et l’halopéridol.

La fréquence des effets indésirables repose sur (ou est estimée d’après) les essais cliniques ou les études épidémiologiques concernant le décanoate d’halopéridol et classée suivant la convention ci-dessous :

Très fréquent : ? 1/10

Fréquent : ? 1/100, 1/10

Peu fréquent : ? 1/1 000, 1/100

Rare : ? 1/10 000, 1/1 000

Très rare : 1/10 000

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes et par ordre décroissant de gravité au sein de chaque catégorie de fréquence.

Tableau 3 : Effets indésirables

Classe de système d'organes	Effet indésirable				
	Fréquence				
	Très fréquent	**Fréquent**	**Peu fréquent**	**Rare**	**Fréquence indéterminée**
Affections hématologiques et du système lymphatique					Pancytopénie Agranulocytose Thrombopénie Leucopénie Neutropénie
Affections du système immunitaire					Réaction anaphylactique Hypersensibilité
Affections endocriniennes					Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique Hyperprolactinémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition					Hypoglycémie
Affections psychiatriques		Dépression Insomnies			Trouble psychotique Agitation État de confusion Perte de la libido Diminution de la libido Nervosité
Affections du système nerveux	Syndrome extrapyramidal	Akathisie Parkinsonisme Faciès figé Tremblement Somnolences Sédation	Akinésie Dyskinésie Dystonie Signe de la roue dentée Hypertonie Céphalées		Syndrome malin des neuroleptiques Dyskinésie tardive Convulsion Bradykinésie Hyperkinésie Hypokinésie Sensations vertigineuses Contractions musculaires involontaires Dysfonction motrice Nystagmus
Affections oculaires			Crise oculogyre Vision floue Troubles de la vision		

Classe de système d'organes	Effet indésirable				
	Fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques			Tachycardie		Fibrillation ventriculaire Torsades de pointes Tachycardie ventriculaire Extrasystoles
Affections vasculaires					Hypotension Hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					Œdème laryngé Bronchospasme Laryngospasme Dyspnée
Affections gastro-intestinales		Constipation Sécheresse buccale Hypersécrétion salivaire			Vomissements Nausées
Affections hépatobiliaires					Insuffisance hépatique aiguë Hépatite Cholestase Ictère Anomalies du bilan hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					Angio-œdème Dermatite exfoliative Vascularite leucocytoclasique Réaction de photosensibilité Urticaire Prurit Éruption cutanée Hyperhidrose
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Rigidité musculaire			Rhabdomyolyse Torticolis Trismus Spasmes musculaires Fasciculations Raideur musculo-squelettique
Affections du rein et des voies urinaires					Rétention urinaire

Classe de système d'organes	Effet indésirable				
	Fréquence				
	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales					Syndrome de sevrage médicamenteux chez le nouveau-né (voir rubrique 4.6)
Affections des organes de reproduction et du sein		Dysfonction sexuelle			Priapisme Aménorrhée Galactorrhée Dysménorrhée Ménorragie Dysfonction érectile Gynécomastie Troubles menstruels Douleur mammaire Gêne mammaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Réaction au site d'injection			Mort subite Œdème de la face Œdème Hyperthermie Hypothermie Troubles de la démarche Abcès au site d'injection
Investigations		Prise de poids			Allongement du QT à l'électrocardiogramme Perte de poids

Des allongements de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, des arythmies ventriculaires (fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire), des torsades de pointes et des morts subites ont été signalés avec l'halopéridol.

Effets de classe des antipsychotiques

Des arrêts cardiaques ont été signalés avec les antipsychotiques.

Des cas de thromboembolie veineuse, y compris des cas d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde, ont été signalés avec les antipsychotiques. La fréquence de ces événements n'est pas connue.

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

Le risque de surdosage étant plus faible lors d'une administration parentérale qu'avec un traitement oral, les indications suivantes correspondent à l'halopéridol utilisé par voie orale mais tiennent également compte de la durée d'action plus longue d'HALDOL DECANOAS LP.

Signes et symptômes

Le surdosage de l'halopéridol se manifeste par une exagération des effets pharmacologiques et indésirables connus du médicament. Les symptômes prédominants sont des réactions extrapyramidales sévères, une hypotension et une sédation. Les réactions extrapyramidales se présentent sous la forme d'une rigidité musculaire et d'un tremblement généralisé ou localisé. Il est également possible qu'une hypertension survienne au lieu d'une hypotension.

Dans les cas extrêmes, le patient paraîtra comateux, avec une dépression respiratoire et une hypotension suffisamment sévères pour entraîner un état comparable à l'état de choc. Le risque d'arythmies ventriculaires, potentiellement associées à un allongement du QTc, doit être envisagé.

Traitement

Il n'existe aucun antidote spécifique. Le traitement sera symptomatique. La dialyse ne permettant d'éliminer que de très faibles quantités d'halopéridol, son utilisation n'est pas recommandée pour le traitement du surdosage (voir rubrique 5.2).

Si le patient est comateux, ses voies aériennes doivent être maintenues dégagées au moyen d'une canule oropharyngée ou d'une sonde endotrachéale. Une ventilation artificielle peut être nécessaire en cas de dépression respiratoire.

Il est recommandé de surveiller l'ECG et les signes vitaux et de poursuivre la surveillance jusqu'à ce que l'ECG soit normal. Il est également recommandé de traiter les arythmies sévères en prenant les mesures anti-arythmiques appropriées.

L'hypotension et le collapsus cardiovasculaire peuvent être contrebalancés au moyen d'un remplissage vasculaire, de plasma ou d'albumine concentrée et d'agents vasopresseurs tels que la dopamine ou la noradrénaline. L'adrénaline ne doit pas être utilisée car elle pourrait provoquer une hypotension profonde en présence d'halopéridol.

En cas de réaction extrapyramidale sévère, il est recommandé d'administrer un médicament antiparkinsonien et de poursuivre ce traitement pendant plusieurs semaines. L'arrêt des antiparkinsoniens doit se faire avec une extrême prudence car il peut donner lieu à l'apparition de symptômes extrapyramidaux.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : psycholeptiques ; antipsychotiques ; dérivés de la butyrophénone, code ATC : N05AD01.

Mécanisme d'action

Le décanoate d'halopéridol est un ester d'halopéridol et d'acide décanoïque et constitue à ce titre un antipsychotique retard appartenant à la famille des butyrophénones. Après injection intramusculaire, le décanoate d'halopéridol est progressivement libéré par le tissu musculaire et lentement hydrolysé pour former de l'halopéridol libre, lequel rejoint la circulation générale.

L’halopéridol est un puissant antagoniste central des récepteurs dopaminergiques de type 2 qui, aux doses recommandées, exerce une faible activité alpha-1 anti-adrénergique et n’a aucune activité anti-histaminergique ou anticholinergique.

Effets pharmacodynamiques

L’halopéridol inhibe les idées délirantes et les hallucinations en conséquence directe du blocage de la signalisation dopaminergique au sein de la voie mésolimbique. L’effet de blocage central de la dopamine exerce une activité sur les noyaux gris centraux (faisceaux nigro-striés). L’halopéridol provoque une sédation psychomotrice efficace, ce qui explique son effet positif sur la manie et les autres syndromes d’agitation.

L’action sur les noyaux gris centraux est probablement à l’origine des effets indésirables moteurs extrapyramidaux (dystonie, akathisie et parkinsonisme).

Les effets anti-dopaminergiques de l’halopéridol sur les cellules lactotropes de l’anté-hypophyse expliquent l’hyperprolactinémie due à l’inhibition tonique de la sécrétion de prolactine médiée par la dopamine.

Etudes cliniques

Au cours des études cliniques, la plupart des patients avaient été traités précédemment par de l’halopéridol administré par voie orale avant de passer sous décanoate d’halopéridol. Dans quelques cas, les patients avaient reçu auparavant un traitement oral par un autre antipsychotique.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L’administration de décanoate d’halopéridol sous forme d’injection retard par voie intramusculaire conduit à une libération lente et prolongée d’halopéridol libre. Les concentrations plasmatiques augmentent progressivement et atteignent généralement leur valeur maximale 3 à 9 jours après l’injection.

L’état d’équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en 2 à 4 mois chez les patients recevant des injections mensuelles.

Distribution

Le taux de liaison moyen de l’halopéridol avec les protéines plasmatiques est d’environ 88 % à 92 % chez l’adulte. Le taux de liaison avec les protéines plasmatiques est soumis à une forte variabilité interindividuelle. L’halopéridol est rapidement distribué dans les divers tissus et organes, comme indiqué par son large volume de distribution (moyennes de 8 à 21 L/kg après administration intraveineuse). L’halopéridol traverse facilement la barrière hémato-encéphalique. Il traverse également la barrière placentaire et est excrété dans le lait maternel.

Biotransformation

L’halopéridol est très largement métabolisé dans le foie. Les principales voies métaboliques de l’halopéridol chez l’être humain comprennent la glucurono-conjugaison, la réduction cétonique, la N-désalkylation oxydative et la formation de métabolites pyridinium. Les métabolites de l’halopéridol ne sont pas considérés comme contribuant de façon significative à son activité ; cependant, la voie de réduction représente environ 23 % de la biotransformation et une rétroconversion du métabolite réduit de l’halopéridol en halopéridol ne peut être totalement

exclue. Les enzymes CYP3A4 et CYP2D6 du cytochrome P450 sont impliquées dans le métabolisme de l'halopéridol. L'inhibition ou l'induction du CYP3A4, ou l'inhibition du CYP2D6, peuvent altérer le métabolisme de l'halopéridol. La réduction de l'activité enzymatique du CYP2D6 peut entraîner une augmentation des concentrations de l'halopéridol.

Élimination

La demi-vie d'élimination finale de l'halopéridol, après injection intramusculaire de décanoate d'halopéridol, est en moyenne de 3 semaines. Elle est plus longue que pour les formulations d'halopéridol non-décanoate, dont la demi-vie d'élimination terminale est en moyenne de 24 heures après administration orale et de 21 heures après administration intramusculaire.

La clairance apparente de l'halopéridol après administration extravasculaire est comprise entre 0,9 et 1,5 L/h/kg et elle est réduite chez les métaboliseurs lents du CYP2D6. La réduction de l'activité enzymatique du CYP2D6 peut entraîner une augmentation des concentrations de l'halopéridol. La variabilité interindividuelle (coefficient de variation, %) de la clairance de l'halopéridol a été estimée à 44 % lors d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients atteints de schizophrénie. Après administration intraveineuse de l'halopéridol, 21 % de la dose ont été éliminés dans les selles et 33 % dans les urines. Moins de 3 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans les urines.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de l'halopéridol, après injection intramusculaire sous forme de décanoate d'halopéridol, est liée à la dose. La relation entre la dose et la concentration plasmatique de l'halopéridol est à peu près linéaire pour les doses inférieures à 450 mg.

Populations particulières

Personnes âgées

Les concentrations plasmatiques de l'halopéridol ont été plus élevées chez les patients âgés que chez les adultes plus jeunes après administration de la même dose. Les résultats issus d'études cliniques de taille limitée semblent indiquer une clairance plus faible et une demi-vie d'élimination plus longue de l'halopéridol chez les patients âgés. Les résultats se situent dans les limites de la variabilité observée au niveau de la pharmacocinétique de l'halopéridol. Un ajustement de la dose est recommandé chez les patients âgés (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

L'influence de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'halopéridol n'a pas été évaluée. Un tiers environ de la dose d'halopéridol est excrété dans les urines, principalement sous forme de métabolites. Moins de 3 % de l'halopéridol administré sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. Les métabolites de l'halopéridol ne sont pas considérés comme contribuant de façon significative à son activité, bien qu'une rétroconversion en halopéridol ne puisse être exclue dans le cas du métabolite réduit de l'halopéridol. Même si l'altération de la fonction rénale ne semble pas devoir affecter l'élimination de l'halopéridol de façon cliniquement significative, il est conseillé de procéder avec prudence en présence d'une insuffisance rénale, en particulier en cas d'insuffisance sévère, en raison de la longue demi-vie de l'halopéridol et de son métabolite réduit, ainsi que de l'éventualité d'une accumulation (voir rubrique 4.2).

Étant donnés le volume de distribution important de l'halopéridol et son fort taux de liaison avec les protéines plasmatiques, la dialyse ne permet de l'éliminer qu'en très faible quantité.

Insuffisance hépatique

L'influence de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'halopéridol n'a pas été évaluée. Cependant, l'insuffisance hépatique peut avoir des effets significatifs sur la pharmacocinétique de l'halopéridol dans la mesure où le médicament est très largement métabolisé dans le foie. Par conséquent, il est conseillé d'ajuster la dose et de procéder avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Concentrations thérapeutiques

D'après les données publiées à la suite de multiples études cliniques, une réponse thérapeutique est obtenue chez la plupart des patients atteints de schizophrénie aiguë ou chronique à des concentrations plasmatiques de 1 à 10 ng/mL. Des concentrations plus élevées peuvent être nécessaires chez une partie des patients en raison de la forte variabilité pharmacocinétique interindividuelle de l'halopéridol.

Chez les patients connaissant un premier épisode de schizophrénie et traités par des formulations d'halopéridol à courte durée d'action, une réponse au traitement peut être obtenue à des concentrations de seulement 0,6 à 3,2 ng/mL, comme estimé d'après la mesure du taux d'occupation des récepteurs D2 et en partant de l'hypothèse qu'un taux d'occupation des récepteurs D2 de 60 % à 80 % est le plus adapté pour obtenir une réponse au traitement et limiter les symptômes extrapyramidaux. En moyenne, ces concentrations devraient pouvoir être atteintes avec des doses de 1 à 4 mg par jour.

En raison de la forte variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique de l'halopéridol et de la relation concentration-effet, il est recommandé d'ajuster la dose de décanoate d'halopéridol au cas par cas selon la réponse au traitement chez le patient. Il convient alors de tenir compte du délai nécessaire pour obtenir une nouvelle concentration plasmatique à l'état d'équilibre après la modification de la dose et du temps supplémentaire requis pour l'obtention d'une réponse au traitement. Une mesure des concentrations plasmatiques de l'halopéridol peut être envisagée dans certains cas.

Effets cardiovasculaires

Le risque d'allongement du QTc augmente avec la dose et les concentrations plasmatiques de l'halopéridol.

Symptômes extrapyramidaux

Des symptômes extrapyramidaux peuvent survenir dans l'intervalle thérapeutique, mais leur fréquence est généralement plus élevée aux doses conduisant à des concentrations supérieures aux concentrations thérapeutiques.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de tolérance locale, de toxicologie en administration répétée et de génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Chez les rongeurs, l'administration d'halopéridol a entraîné une réduction de la fertilité, une tératogénicité limitée ainsi que des effets embryotoxiques.

Lors d'une étude sur la cancérogénicité de l'halopéridol, des augmentations doses-dépendantes des adénomes hypophysaires et des carcinomes mammaires ont été observées chez les souris femelles. Ces tumeurs pourraient avoir été causées par l'antagonisation prolongée des

récepteurs dopaminergiques D2 et l'hyperprolactinémie. La pertinence clinique de ces tumeurs constatées chez les rongeurs n'est pas connue chez l'homme.

Plusieurs études *in vitro* publiées ont montré que l'halopéridol bloque le canal hERG des cellules cardiaques. Dans un certain nombre d'études *in vivo*, l'administration intraveineuse d'halopéridol chez certains modèles animaux a provoqué un allongement significatif du QTc à des doses d'environ 0,3 mg/kg, conduisant à une C_{max} plasmatique au moins 7 à 14 fois supérieure aux concentrations plasmatiques thérapeutiques de 1 à 10 ng/mL qui ont été efficaces chez la majorité des patients au cours des études cliniques. Ces doses intraveineuses, qui ont entraîné un allongement du QTc, n'ont pas provoqué d'arythmies. Lors de certaines études effectuées chez l'animal, des doses intraveineuses d'halopéridol plus élevées, de 1 mg/kg ou plus, ont entraîné un allongement du QTc et/ou des arythmies ventriculaires à une C_{max} au moins 38 à 137 fois supérieure aux concentrations plasmatiques thérapeutiques qui ont été efficaces chez la majorité des patients au cours des études cliniques.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Alcool benzylique, huile de sésame.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 ml ou 3 ml de solution en ampoule de verre ambré.

Ampoules de 1 ml: boîte de 1, 3 ou 5 ampoules.

Ampoules de 3 ml: boîte de 1 ou 5 ampoules ; multipacks contenant 50 (10 boîtes de 5) ampoules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

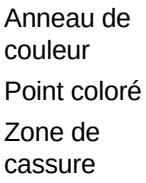
6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

- Avant d'utiliser l'ampoule, la faire rouler brièvement entre les paumes des mains afin de réchauffer le produit.

- Tenir l'ampoule entre le pouce et l'index, en laissant le haut de l'ampoule libre.

- De l'autre main, tenir le haut de l'ampoule en posant l'index sur le col de l'ampoule et le pouce sur le point coloré, parallèlement à l'anneau de couleur.

- En maintenant le pouce sur le point, casser le haut de l'ampoule d'un mouvement sec tout en tenant fermement le corps de l'ampoule dans la main.



Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

ESSENTIAL PHARMA LIMITED
VISION EXCHANGE BUILDING
TRIQ IT-TERRITORJALS, ZONE 1
CENTRAL BUSINESS DISTRICT
BIRKIRKARA, CBD 1070
MALTE

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

- 34009 326 993 2 2 : 1 ml en ampoule (verre) : Boîte de 1.

- 34009 326 351 0 8 : 1 ml en ampoule (verre) : Boîte de 5.

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.