ANSM - Mis à jour le : 13/08/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TELMISARTAN SANDOZ 40 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Telmisartan..... 40 mg

Pour un comprimé.

Excipients à effet notoire : Chaque comprimé contient 153,381 mg de lactose (sous forme de lactose anhydre et lactose monohydraté) et 1,94 mg (0,084 mmol) de sodium (sous forme d'hydroxyde de sodium).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé oblong, blanc, uni, avec une barre de sécabilité sur une face et gravé « 40 » sur l'autre face.

Les comprimés font 11,5-11,8 mm de long et 6,4-6,8 mm de large.

Les comprimés peuvent être divisés en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypertension

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle chez l'adulte.

Prévention cardiovasculaire

Réduction de la morbidité cardiovasculaire chez les adultes présentant :

- une maladie cardiovasculaire athérothrombotique connue (antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, ou d'artériopathie périphérique) ou
- un diabète de type 2 avec une atteinte d'organe cible documentée

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement de l'hypertension essentielle

La dose habituellement efficace est de 40 mg par jour en une prise. Chez certains patients, une posologie quotidienne de 20 mg peut toutefois être suffisante. Dans les cas où la pression artérielle n'est pas contrôlée à la posologie usuelle, la dose de telmisartan peut être augmentée

jusqu'à une dose maximale de 80 mg en une prise par jour. Le telmisartan peut également être associé à des diurétiques de type thiazidique, tels que l'hydrochlorothiazide, avec lequel une additivité des effets antihypertenseurs a été mise en évidence en association au telmisartan. Avant d'augmenter la posologie du telmisartan, il faut tenir compte du fait que l'effet antihypertenseur maximal est atteint entre la quatrième et la huitième semaine suivant l'initiation du traitement (voir rubrique 5.1).

Prévention cardiovasculaire

La dose recommandée est de 80 mg par jour en une prise. L'efficacité de doses inférieures à 80 mg de telmisartan n'est pas connue dans la réduction de la morbidité cardiovasculaire.

Lors de l'initiation d'un traitement par telmisartan dans la réduction de la morbidité cardiovasculaire, une surveillance étroite de la pression artérielle est recommandée, et un ajustement des traitements diminuant la pression artérielle peut éventuellement être nécessaire.

Insuffisance rénale

L'expérience est limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou chez les patients hémodialysés. Chez ces patients, une dose initiale plus faible de 20 mg est recommandée (voir rubrique 4.4).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée. Le telmisartan n’est pas éliminé du sang par hémofiltration et n’est pas dialysable.

Insuffisance hépatique

TELMISARTAN SANDOZ est contre-indiqué chez les patients atteints d’insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

En cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, la posologie quotidienne ne doit pas excéder 40 mg en une prise par jour (voir rubrique 4.4).

Personnes âgées

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Population pédiatrique

La sécurité et l’efficacité de TELMISARTAN SANDOZ chez l’enfant et l’adolescent âgé de moins de 18 ans n’ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

Mode d’administration

Les comprimés de telmisartan sont administrés par voie orale en une prise par jour et doivent être pris avec du liquide, avec ou sans nourriture.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4 et 4.6).
- Obstruction biliaire.
- Insuffisance hépatique sévère.
- L’association de TELMISARTAN SANDOZ à des médicaments contenant de l’aliskiren est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG [débit de filtration glomérulaire] 60 ml/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Grossesse

Les antagonistes des récepteurs de l’angiotensine II ne doivent pas être débutés au cours de la grossesse. A moins que le traitement par antagoniste des récepteurs de l’angiotensine II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé chez les patientes qui envisagent une grossesse de modifier le traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par antagoniste des récepteurs de l’angiotensine II doit être arrêté immédiatement et, si, nécessaire un traitement alternatif sera débuté (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Insuffisance hépatique

Le telmisartan étant éliminé majoritairement par voie biliaire, TELMISARTAN SANDOZ ne doit pas être administré à des patients atteints de cholestase, d'obstruction biliaire ou d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3). La clairance hépatique du telmisartan est susceptible d'être réduite chez ces patients.

TELMISARTAN SANDOZ doit être administré avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée.

Hypertension rénovasculaire

En cas d'administration de médicaments actifs sur le système rénine-angiotensine-aldostérone à des patients atteints de sténose artérielle rénale bilatérale ou de sténose artérielle rénale sur rein fonctionnel unique, le risque d'hypotension sévère et d'insuffisance rénale est accru.

Insuffisance rénale et transplantation rénale

En cas d'administration de TELMISARTAN SANDOZ à des patients atteints d'insuffisance rénale, une surveillance régulière de la kaliémie et du taux de créatinine sérique est recommandée. Aucune donnée n'est disponible concernant l'administration de TELMISARTAN SANDOZ chez les patients ayant subi une transplantation rénale récente.

Le telmisartan n’est pas éliminé du sang par hémofiltration et n’est pas dialysable.

Patients présentant une hypovolémie et/ou une déplétion sodée

Une hypotension symptomatique peut survenir, en particulier après la première administration de TELMISARTAN SANDOZ, chez les patients présentant une hypovolémie et/ou une déplétion sodée, à la suite par exemple d'un traitement diurétique à forte dose, d'un régime hyposodé, de diarrhées ou de vomissements. Ces troubles doivent être corrigés avant toute administration de TELMISARTAN SANDOZ. Toute hypovolémie et/ou déplétion sodée doit être corrigée avant l'initiation du traitement par TELMISARTAN SANDOZ.

Double blocage du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)

Il est établi que l’association d’inhibiteurs de l’enzyme de conversion (IEC), d’antagonistes des récepteurs de l’angiotensine-II (ARAII) ou d’aliskiren augmente le risque d’hypotension, d’hyperkaliémie et d’altération de la fonction rénale (incluant le risque d’insuffisance rénale aiguë). En conséquence, le double blocage du SRAA par l’association d’IEC, d’ARAII ou d’aliskiren, n’est pas recommandé (voir rubriques 4.5 et 5.1).

Néanmoins, si une telle association est considérée comme absolument nécessaire, elle ne pourra se faire que sous la surveillance d’un spécialiste et avec un contrôle étroit et fréquent de la fonction rénale, de l’ionogramme sanguin et de la pression artérielle.

Les IEC et les ARAII ne doivent pas être associés chez les patients atteints d’une néphropathie diabétique.

Autres affections liées au système rénine-angiotensine-aldostérone

Chez les patients dont la tonicité vasculaire et la fonction rénale dépendent majoritairement de l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (par exemple les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive sévère, ou d'une atteinte rénale sous-jacente, y compris une sténose artérielle rénale), le traitement par des médicaments agissant sur ce système comme le telmisartan a été associé à des cas d'hypotension aiguë, d'hyperazotémie, d'oligurie, ou plus

rarement, à des cas d'insuffisance rénale aiguë (voir rubrique 4.8).

Hyperaldostéronisme primaire

Les patients présentant un hyperaldostéronisme primaire ne répondent généralement pas aux traitements antihypertenseurs agissant par inhibition du système rénine-angiotensine. L'utilisation du telmisartan est donc déconseillée chez ces patients.

Sténose des valves mitrale et aortique, cardiomyopathie hypertrophique obstructive

Comme pour les autres traitements vasodilatateurs, la prudence s'impose en cas d'administration du telmisartan chez les patients atteints de sténose mitrale ou aortique ou de cardiomyopathie hypertrophique obstructive.

Patients diabétiques traités par insuline ou antidiabétiques

Chez ces patients une hypoglycémie peut survenir sous telmisartan. Par conséquent, une surveillance adaptée de la glycémie doit être envisagée chez ces patients ; une adaptation de la dose d'insuline ou des antidiabétiques peut s'avérer nécessaire en fonction des résultats.

Hyperkaliémie

L'utilisation de médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone peut entraîner une hyperkaliémie.

Chez les patients âgés, les patients atteints d'insuffisance rénale, les patients diabétiques, les patients traités de façon concomitante par des médicaments susceptibles d'augmenter les taux plasmatiques de potassium et/ou chez les patients présentant des événements intercurrents, une hyperkaliémie peut être fatale.

Avant d'envisager l'utilisation concomitante de médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone, le rapport bénéfice-risque doit être évalué.

Les principaux facteurs de risque à considérer pour l'hyperkaliémie sont :

- le diabète sucré, l'insuffisance rénale, l'âge (> 70 ans),
- l'association avec un ou plusieurs autres médicaments affectant le système rénine-angiotensine-aldostérone et/ou un traitement de supplémentation potassique. Les médicaments ou classes thérapeutiques de médicaments susceptibles d'entraîner une hyperkaliémie sont les sels de régime contenant du potassium, les diurétiques d'épargne potassique, les IEC, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2), l'héparine, les immunosuppresseurs (ciclosporine ou tacrolimus) et le triméthoprime,
- les évènements intercurrents, en particulier une déshydratation, une décompensation cardiaque aiguë, une acidose métabolique, une dégradation de la fonction rénale, une dégradation subite de la fonction rénale (par exemple épisodes infectieux), une lyse cellulaire (par exemple, ischémie aiguë d'un membre, rhabdomyolyse, traumatisme étendu).

Chez les patients à risque, un contrôle étroit du potassium sérique est recommandé (voir rubrique 4.5).

Différences ethniques

De même que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, le telmisartan et les autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II semblent présenter une moindre efficacité antihypertensive dans la population noire que dans les autres populations. Cette caractéristique pourrait être liée à une prévalence plus importante de sujets hypertendus avec un taux de rénine bas dans la population noire par rapport aux autres populations.

Cardiopathie ischémique

Comme pour tout traitement antihypertenseur, une réduction excessive de la pression artérielle chez des patients atteints d'une cardiomyopathie ischémique ou d'une maladie cardiovasculaire ischémique pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral.

Angiœdème intestinal

Des cas d'angiœdème intestinal ont été signalés chez des patients traités par des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (voir rubrique 4.8). Ces patients présentaient des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Les symptômes se sont résolus après l'arrêt des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Si un angiœdème intestinal est diagnostiqué, le telmisartan doit être arrêté et une surveillance appropriée doit être mise en œuvre jusqu'à disparition complète des symptômes.

Lactose

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

Sodium

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

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

Digoxine

Lorsque le telmisartan a été co-administré avec la digoxine, des augmentations médianes de la concentration plasmatique maximale en digoxine (49 %) et de la concentration résiduelle (20 %) ont été observées. Lors de l'initiation, de l'ajustement et de l'arrêt du traitement par telmisartan, les taux de digoxine doivent être surveillés pour les maintenir dans l'intervalle thérapeutique.

Comme pour les autres médicaments agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone, le telmisartan peut entraîner une hyperkaliémie (voir rubrique 4.4). Le risque augmente en cas d'association avec d'autres médicaments pouvant aussi entraîner une hyperkaliémie (sels de régime contenant du potassium, diurétiques d'épargne potassique, IECs, antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2), héparine, immunosuppresseurs (ciclosporine ou tacrolimus) et trimethoprime).

L'apparition d'une hyperkaliémie dépend des facteurs de risque associés. Les associations médicamenteuses mentionnées ci-dessus augmentent le risque. Le risque est particulièrement élevé pour les associations avec les diurétiques d'épargne potassique et lors d'association avec les sels de régime contenant du potassium. L'association avec les IEC ou les AINS, par exemple, présente un risque moins important si les précautions d'utilisation sont strictement suivies.

Associations déconseillées

Diurétiques d'épargne potassique et traitements de supplémentation potassique

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II comme le telmisartan atténuent la perte potassique induite par les diurétiques. Les diurétiques d'épargne potassique dont la spironolactone, l'éplérénone, le triamtérène, ou l'amiloride, les traitements de supplémentation potassique ou les sels de régime contenant du potassium peuvent augmenter significativement le potassium sérique. Si l'association ne peut être évitée en raison d'une hypokaliémie justifiée, leur utilisation doit être prudente et le potassium sérique devra être surveillé fréquemment.

Lithium

Des augmentations réversibles des concentrations sériques et de la toxicité du lithium ont été observées au cours de traitements concomitants par du lithium et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ainsi qu'avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, y compris le telmisartan. Si l'association ne peut être évitée, une surveillance de la lithémie est recommandée.

Associations nécessitant des précautions d'emploi

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS (par exemple acide acétylsalicylique à des doses anti-inflammatoires, les inhibiteurs de la COX-2 et les AINS non-sélectifs) peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Chez certains patients dont la fonction rénale est altérée (par exemple les patients déshydratés ou les patients âgés dont la fonction rénale est altérée), l'association d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II et d'agents inhibiteurs de la cyclo-oxygénase peut entraîner une dégradation supplémentaire de la fonction rénale, notamment une insuffisance rénale aiguë, généralement réversible. Par conséquent, principalement chez les patients âgés, l'association devra être utilisée avec prudence. Les patients devront être hydratés correctement et une surveillance de la fonction rénale devra être mise en place à l'initiation du traitement concomitant puis périodiquement par la suite.

Dans une étude, la co-administration du telmisartan et du ramipril a conduit à une augmentation d'un facteur 2,5 de l'AUC_{0-24} et de la C_{max} du ramipril et du ramiprilate. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Diurétiques (thiazidiques ou diurétiques de l'anse)

Un traitement antérieur par des diurétiques à forte dose comme le furosémide (diurétique de l'anse) et l'hydrochlorothiazide (diurétique thiazidique) peut entraîner une déplétion volémique et un risque d'hypotension lors de l'initiation d'un traitement avec du telmisartan.

Associations à prendre en compte

Autres agents antihypertenseurs

L'effet du telmisartan sur la baisse de la pression artérielle peut être accentué par l'utilisation concomitante d'autres médicaments antihypertenseurs.

Les données issues des essais cliniques ont montré que le double blocage du système rénine angiotensine-aldostérone (SRAA) par l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aliskiren est associé à une fréquence plus élevée d'événements indésirables tels que l'hypotension, l'hyperkaliémie et l'altération de la fonction rénale (incluant l'insuffisance rénale aiguë) en comparaison à l'utilisation d'un seul médicament agissant sur le SRAA (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.1).

Compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques, le baclofène et l'amifostine peuvent potentialiser les effets hypotenseurs de tous les antihypertenseurs, y compris ceux du telmisartan. De plus, l'alcool, les barbituriques, les narcotiques ou les antidépresseurs peuvent potentialiser le risque d'hypotension orthostatique.

Corticostéroïdes (voie systémique)

Réduction de l'effet antihypertenseur.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est déconseillée pendant le 1er trimestre de la grossesse (voir rubrique 4.4). L'utilisation d'antagonistes des récepteurs de

l'angiotensine II est contre-indiquée aux 2ème et 3ème trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Il n'existe pas de données suffisantes concernant l'utilisation de TELMISARTAN SANDOZ chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Les données épidémiologiques disponibles concernant le risque de malformation après exposition aux IEC au 1er trimestre de la grossesse ne permettent pas de conclure. Cependant une petite augmentation du risque de malformations congénitales ne peut être exclue. Il n'existe pas d'études épidémiologiques disponibles concernant l'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II au 1er trimestre de la grossesse, cependant un risque similaire à celui des IEC pourrait exister pour cette classe. A moins que le traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ne soit considéré comme essentiel, il est recommandé aux patientes qui envisagent une grossesse de modifier leur traitement antihypertenseur pour un médicament ayant un profil de sécurité bien établi pendant la grossesse. En cas de diagnostic de grossesse, le traitement par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doit être arrêté immédiatement et si nécessaire un traitement alternatif sera débuté.

L'exposition aux antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II au cours des 2ème et 3ème trimestres de la grossesse est connue pour entraîner une fœtotoxicité chez l'Homme (diminution de la fonction rénale, oligohydramnios, retard d'ossification des os du crâne) et une toxicité chez le nouveau-né (insuffisance rénale, hypotension, hyperkaliémie) (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition à partir du 2ème trimestre de la grossesse, il est recommandé d'effectuer une échographie fœtale afin de vérifier la fonction rénale et les os de la voute du crâne.

Les nouveau-nés de mères traitées par antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II doivent être étroitement surveillés sur le plan tensionnel (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

Aucune information n'étant disponible concernant l'utilisation du TELMISARTAN SANDOZ au cours de l'allaitement, son administration n'est pas recommandée. Il est préférable d'utiliser d'autres traitements ayant un profil de sécurité mieux établi pendant l'allaitement, particulièrement chez le nouveau-né ou le prématuré.

Fertilité

Dans des études pré-cliniques, aucun effet de telmisartan n'a été observé sur la fécondité des mâles et des femelles.

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

Les patients qui sont amenés à conduire des véhicules ou à utiliser des machines doivent prendre en compte que des syncopes ou des vertiges peuvent survenir au cours de traitements par des agents anti-hypertenseurs tels que TELMISARTAN SANDOZ.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables graves incluent des réactions anaphylactiques et des angiœdèmes qui peuvent survenir à une fréquence rare (? 1/10 000 à 1/1 000), et des insuffisances rénales aiguës.

L'incidence globale des effets indésirables rapportés avec le telmisartan a été comparable à celle observée dans le groupe placebo (41,4 % vs 43,9 %) dans les études cliniques contrôlées

menées chez des patients traités pour de l'hypertension. L'incidence de ces effets indésirables n'était pas liée à la dose et aucune corrélation n'a été mise en évidence avec le sexe, l'âge ou l'origine ethnique des patients. Le profil de sécurité du telmisartan chez les patients traités pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire était cohérent avec celui obtenu chez les patients hypertendus.

Les effets indésirables présentés ci-dessous proviennent des essais cliniques contrôlés menés chez des patients traités pour de l'hypertension et des notifications post-autorisation. La liste prend également en compte les effets indésirables graves ainsi que les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement, rapportés dans trois essais cliniques menés au long cours ayant inclus 21642 patients traités par du telmisartan pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire sur une période allant jusqu'à 6 ans.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante :

Très fréquent (?1/10) ; fréquent (?1/100 à 1/10) ; peu fréquent (?1/1000 à 1/100) ; rare (?1/10 000 à 1/1000) ; très rare (1/10 000).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Infections et infestations

Peu fréquent : infection des voies urinaires, cystite, infection des voies aériennes supérieures y compris pharyngite et sinusite

Rare : sepsis y compris d'évolution fatale[1]

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent : anémie

Rare : éosinophilie, thrombocytopénie

Affections du système immunitaire

Rare : réaction anaphylactique, hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : hyperkaliémie

Rare : hypoglycémie (chez les patients diabétiques), hyponatrémie

Affections psychiatriques

Peu fréquent : insomnie, dépression

Rare : anxiété

Affections du système nerveux

Peu fréquent : syncope, sensation vertigineuse

Rare : somnolence

Affections oculaires

Rare : altération de la vision

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : vertiges

Affections cardiaques

Peu fréquent : bradycardie

Rare : tachycardie

Affections vasculaires

Peu fréquent : hypotension[2], hypotension orthostatique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : dyspnée, toux

Très rare : pneumopathie interstitielle diffuse[4]

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : douleurs abdominales, diarrhées, dyspepsie, flatulences, vomissements

Rare : sécheresse buccale, inconfort abdominal, dysgueusie

Affections hépatobiliaires

Rare : anomalie de la fonction hépatique/atteinte hépatique[3]

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : prurit, hyperhidrose, éruption cutanée

Rare : angiœdème (y compris d'évolution fatale), eczéma, érythème, urticaire, éruption d'origine médicamenteuse, éruption cutanée toxique

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent : douleurs dorsales (par exemple sciatique), spasmes musculaires, myalgie

Rare : arthralgie, douleurs dans les extrémités, douleur tendineuse (symptômes de type tendinite)

Affections du rein et des voies urinaires

Peu fréquent : insuffisance rénale (dont insuffisance rénale aiguë)

Troubles généraux et anomalie au site d'administration

Peu fréquent : douleurs thoraciques, asthénie (faiblesse)

Rare : syndrome pseudo-grippal

Investigations

Peu fréquent : élévation du taux de créatinine sanguine

Rare : baisse du taux d'hémoglobine, augmentation de l'uricémie, élévation des enzymes hépatiques, élévation de la créatine phosphokinase (CPK) sanguine

[1, 2, 3, 4] : pour plus de détails, voir la sous-rubrique « *Description des effets indésirables sélectionnés* »

Description des effets indésirables sélectionnés

[1]Sepsis

Dans l'essai PRoFESS, une incidence plus élevée des sepsis a été observée chez les patients sous telmisartan par rapport aux patients sous placebo. Cet évènement peut être dû au hasard ou lié à un mécanisme actuellement inconnu (voir aussi rubrique 5.1).

[2]Hypotension

Cet effet indésirable a été rapporté comme fréquent chez les patients dont la pression artérielle était contrôlée et qui étaient traités par du telmisartan pour la réduction de la morbidité cardiovasculaire en plus des traitements standards.

[3]Fonction hépatique anormale / troubles hépatiques

La plupart des cas d'anomalie de la fonction hépatique / d'atteinte hépatique rapportés après la mise sur le marché sont survenus chez des patients japonais. Les patients japonais sont plus susceptibles de présenter ces effets indésirables.

[4]Pneumopathie interstitielle

Des cas de pneumopathie interstitielle diffuse suite à la prise du telmisartan ont été rapportés après la mise sur le marché. Cependant, une relation de causalité n'a pas été établie.

Angiœdème intestinal

Des cas d'angiœdème intestinal ont été signalés après l'utilisation d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (voir rubrique 4.4).

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

Les informations disponibles concernant le surdosage dans l'espèce humaine sont limitées.

Symptômes : Les manifestations les plus importantes de surdosage en telmisartan ont été l'hypotension et la tachycardie, une bradycardie, des sensations vertigineuses, une augmentation de la créatinine sérique et une insuffisance rénale aiguë ont également été rapportés.

Gestion : Le telmisartan n'est pas éliminé par hémofiltration et n'est pas dialysable. Une surveillance étroite du patient doit être instaurée, ainsi qu'un traitement symptomatique et de soutien. La prise en charge doit tenir compte du temps écoulé depuis l'ingestion et de la sévérité des symptômes. L'administration de médicaments émétiques et/ou un lavage gastrique peuvent être envisagés. Le charbon actif peut s'avérer utile pour le traitement d'un surdosage. Un bilan électrolytique et un contrôle de la créatininémie doivent être effectués fréquemment. En cas d'hypotension, le patient doit être mis en position allongée, et un traitement par une solution saline de remplissage vasculaire doit être instauré rapidement.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II), Code ATC C09CA07.

Mécanisme d'action

Le telmisartan est un antagoniste spécifique du récepteur de l'angiotensine II (type AT1), actif par voie orale. Le telmisartan présente une très forte affinité pour le récepteur AT1 de l'angiotensine II. Il déplace l'angiotensine II de son site de fixation sur ce récepteur, responsable des effets connus de l'angiotensine II. Il n'a aucun effet agoniste partiel sur le récepteur AT1. Le telmisartan se fixe sélectivement sur le récepteur AT1. La liaison au récepteur est de longue durée. Le telmisartan n'a pas d'affinité pour d'autres récepteurs, y compris pour le récepteur AT2 et les autres récepteurs AT moins bien caractérisés. Le rôle fonctionnel de ces récepteurs n'est pas connu, de même que l'effet produit par une forte stimulation de ces récepteurs par l'angiotensine II, dont les taux sont augmentés en cas de traitement par le telmisartan. Les taux plasmatiques d'aldostérone sont abaissés en cas de traitement par le telmisartan.

Le telmisartan n'inhibe pas la rénine plasmatique humaine et ne bloque pas les canaux ioniques. Le telmisartan n'inhibe pas l'enzyme de conversion de l'angiotensine (kininase II), enzyme également responsable de la dégradation de la bradykinine. Il n'y a donc pas lieu de craindre une potentialisation des effets indésirables liés à la bradykinine.

Chez l'Homme, une dose de 80 mg de telmisartan inhibe presque totalement l'augmentation de pression artérielle médiée par l'angiotensine II. L'effet inhibiteur est maintenu sur 24 heures, et reste mesurable 48 heures après la prise.

Efficacité et sécurité d'emploi

Traitement de l'hypertension essentielle

Après la première prise de telmisartan, l'effet antihypertenseur se manifeste progressivement au cours des 3 premières heures. En général, la réduction maximale de la pression artérielle est obtenue de 4 à 8 semaines après le début du traitement. Elle persiste pendant un traitement au long cours.

Les mesures de pression artérielle en ambulatoire montrent que l'effet antihypertenseur persiste au cours des 24 heures suivant l'administration, y compris pendant les quatre dernières heures qui précèdent la prise suivante. Le rapport vallée/pic régulièrement supérieur à 80 %, mesuré pour des doses de 40 et 80 mg au cours des essais cliniques contrôlés versus placebo, le confirme. Il semble exister une tendance à une relation entre la dose et le délai de retour aux valeurs initiales en ce qui concerne la pression artérielle systolique (PAS). Cependant, les données obtenues sur la pression artérielle diastolique (PAD) ne confirment pas cette éventuelle relation.

Chez les patients hypertendus, le telmisartan diminue la pression artérielle systolique et diastolique sans modifier la fréquence cardiaque. Les éventuels effets diurétiques et natriurétiques du médicament, pouvant contribuer à son activité antihypertensive, restent à confirmer. L'effet antihypertenseur du telmisartan est comparable à celui observé avec des médicaments antihypertenseurs d'autres classes (cette efficacité a été mise en évidence au cours d'essais cliniques comparatifs versus amlodipine, atenolol, enalapril, hydrochlorothiazide et lisinopril).

En cas d'interruption brusque du traitement par le telmisartan, la pression artérielle revient progressivement en quelques jours à sa valeur initiale avant traitement, sans effet rebond.

Au cours des essais cliniques comparant le telmisartan à des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, l'incidence de la toux sèche a été significativement plus faible dans les groupes de patients traités par le telmisartan que dans les groupes de patients traités par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

Prévention cardiovasculaire

ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial) a comparé les effets du telmisartan, du ramipril et de l'association de telmisartan et de ramipril sur les évènements cardiovasculaires chez 25620 patients âgés de 55 ans ou plus avec des antécédents de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral, d'AIT, d'artériopathie périphérique ou un diabète de type 2 associé à une atteinte d'organe cible documentée (par exemple rétinopathie, hypertrophie ventriculaire gauche, macro- ou microalbuminurie), ce qui représente une population à risque d'évènements cardiovasculaires.

Les patients étaient randomisés dans un des trois groupes de traitement suivants : telmisartan 80 mg (n = 8542), ramipril 10 mg (n = 8576), ou association de telmisartan 80 mg et de ramipril 10 mg (n = 8502), et ont été suivis sur une durée moyenne d'observation de 4,5 ans.

Le telmisartan a montré un effet similaire au ramipril sur la réduction du critère principal composite comprenant le décès de cause cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, l'accident vasculaire cérébral non fatal ou l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive. L'incidence du critère principal était similaire dans les groupes telmisartan (16,7 %) et ramipril (16,5 %). Le hazard ratio pour le telmisartan par rapport au ramipril était de 1,01 (IC97,5 % [0,93; 1,10], p (non infériorité) = 0,0019 par rapport à la borne de non infériorité de 1,13). Le taux de mortalité global était de 11,6 % et de 11,8 % chez les patients traités respectivement par telmisartan et ramipril.

Le telmisartan s'est montré d'efficacité similaire au ramipril sur le critère secondaire prédéfini comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, et l'accident vasculaire cérébral non fatal [0,99 (IC97,5 % [0,90; 1,08], p (non-infériorité) = 0,0004)], correspondant au critère principal d'évaluation dans l'étude de référence HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study) qui avait étudié l'effet du ramipril par rapport au placebo.

TRANSCEND a randomisé des patients intolérants aux IEC, ayant par ailleurs les mêmes critères d'inclusion que ceux de l'étude ONTARGET, dans les groupes telmisartan 80 mg (n = 2954) ou placebo (n = 2972), les deux traitements étaient donnés en ajout des traitements standards. La durée moyenne de suivi était de 4 ans et 8 mois. Aucune différence statistiquement significative dans l'incidence du critère principal composite (décès de cause cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive) n'a été trouvée [15,7 % dans le groupe telmisartan et 17,0 % dans le groupe placebo avec un hazard ratio de 0,92 (IC95 % [0,81; 1,05], p = 0,22)]. Il a été montré un bénéfice du telmisartan par rapport au placebo sur le critère secondaire composite pré-défini comprenant le décès d'origine cardiovasculaire, l'infarctus du myocarde non fatal, et l'accident vasculaire cérébral non fatal [0,87 (IC95 % [0,76; 1,00], p = 0,048)]. Il n'a pas été démontré de bénéfice sur la mortalité cardiovasculaire (hazard ratio 1,03, IC95 % [0,85; 1,24]).

La toux et les angiœdèmes ont été moins fréquemment rapportés chez les patients traités par telmisartan par rapport aux patients traités par ramipril, alors que l'hypotension a été plus fréquemment rapportée avec le telmisartan.

L'association de telmisartan et de ramipril n'a pas apporté de bénéfice supplémentaire comparé au ramipril ou au telmisartan seuls. La mortalité cardiovasculaire et la mortalité globale étaient numériquement plus importantes avec l'association. De plus, l'incidence d'hyperkaliémie, d'insuffisance rénale, d'hypotension et de syncope était significativement plus élevée dans le groupe prenant l'association. Par conséquent, l'utilisation de l'association de telmisartan et de ramipril n'est pas recommandée dans cette population.

Dans l'essai « Prevention Regimen For Effectively avoiding Second Strokes » (PRoFESS), mené chez des patients âgés de 50 ans et plus qui avaient récemment présenté un accident vasculaire cérébral (AVC), une incidence plus élevée des sepsis a été observée chez les patients sous telmisartan par rapport aux patients sous placebo, 0,70 % versus 0,49 % (RR 1,43; IC95 % [1,00; 2,06]); l'incidence des sepsis d'évolution fatale a été plus élevée chez les patients sous telmisartan (0,33 %) par rapport à celle observée chez les patients sous placebo (0,16 %) (RR 2,07; IC95 % [1,14; 3,76]). L'incidence plus élevée des sepsis associés au telmisartan peut être due au hasard ou liée à un mécanisme actuellement inconnu.

L’utilisation de l’association d’un inhibiteur de l’enzyme de conversion (IEC) avec un antagoniste des récepteurs de l’angiotensine II (ARAII) a été analysée au cours de deux larges essais randomisés et contrôlés (ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) et VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes).

L’étude ONTARGET a été réalisée chez des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire ou de maladie vasculaire cérébrale, ou atteints d’un diabète de type 2 avec atteinte des organes cibles. Pour des informations plus détaillées, voir au-dessous sous la rubrique « Prévention cardiovasculaire ». L’étude VA NEPHRON-D a été réalisée chez des patients diabétiques de type 2 et atteints de néphropathie diabétique.

En comparaison à une monothérapie, ces études n’ont pas mis en évidence d’effet bénéfique significatif sur l’évolution des atteintes rénales et/ou cardiovasculaires et sur la mortalité, alors qu’il a été observé une augmentation du risque d’hyperkaliémie, d’insuffisance rénale aiguë et/ou d’hypotension.

Ces résultats sont également applicables aux autres IEC et ARAII, compte tenu de la similarité de leurs propriétés pharmacodynamiques.

Les IEC et les ARAII ne doivent donc pas être associés chez les patients atteints de néphropathie diabétique.

L’étude ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) a été réalisée dans le but d’évaluer le bénéfice de l’ajout d’aliskiren à un traitement

standard par IEC ou un ARAII chez des patients atteints d'un diabète de type 2 et d'une insuffisance rénale chronique, avec ou sans troubles cardiovasculaires. Cette étude a été arrêtée prématurément en raison d'une augmentation du risque d'événements indésirables. Les décès d'origine cardiovasculaire et les accidents vasculaires cérébraux ont été plus fréquents dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo ; de même les événements indésirables et certains événements indésirables graves tels que l'hyperkaliémie, l'hypotension et l'insuffisance rénale ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe aliskiren que dans le groupe placebo.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de TELMISARTAN Sandoz chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Les effets antihypertenseurs de deux doses de telmisartan ont été évalués chez 76 patients hypertendus, pour la plupart en surpoids (poids ? 20 kg et ? 120 kg, poids moyen 74,6 kg) et âgés de 6 à moins de 18 ans, après la prise de 1 mg/kg (n = 29 patients traités) ou 2 mg/kg (n = 31 patients traités) de telmisartan sur une période de quatre semaines de traitement. La présence d'une hypertension secondaire n'a pas été étudiée à l'inclusion. Chez certains de ces patients, les doses administrées étaient supérieures à celles recommandées dans le traitement de l'hypertension chez l'adulte, atteignant une dose journalière équivalente à 160 mg testée chez les adultes. Après ajustement sur l'âge, les modifications par rapport à la valeur initiale de la PAS moyenne (objectif primaire) étaient de -14,5 (1,7) mmHg dans le groupe telmisartan 2 mg/kg, -9,7 (1,7) mmHg dans le groupe telmisartan 1 mg/kg et -6,0 (2,4) mmHg dans le groupe placebo. Les modifications par rapport à la valeur initiale de la PAD ajustée étaient respectivement de -8,4 (1,5) mmHg, -4,5 (1,6) mmHg et -3,5 (2,1) mmHg. Le changement était dose-dépendant. Les données de sécurité obtenues chez les enfants âgés de 6 à moins de 18 ans lors de cette étude semblaient généralement proches de celles observées chez les adultes. La sécurité du traitement par le telmisartan à long terme n'a pas été évaluée chez les enfants et les adolescents.

L'augmentation des éosinophiles rapportée chez ces patients n'a pas été enregistrée chez les adultes. Son importance et sa pertinence clinique sont inconnues.

Ces données cliniques ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité et la sécurité du telmisartan dans la population pédiatrique hypertendue.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption du telmisartan est rapide, mais la quantité absorbée est variable. La biodisponibilité absolue moyenne du telmisartan est d'environ 50 %. Lors de la prise de telmisartan avec de la nourriture, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques de telmisartan en fonction du temps ($AUC_{0-?}$) varie d'environ 6 % pour une dose de 40 mg à environ 19 % pour une dose de 160 mg. A partir de la troisième heure suivant la prise, les concentrations plasmatiques sont similaires, que le telmisartan ait été pris à jeun ou avec un repas.

Linéarité / Non linéarité

Cette faible diminution de l'AUC ne provoque toutefois pas de réduction cliniquement significative de l'effet thérapeutique. Il n'y a pas de progression linéaire entre la dose et les taux plasmatiques. La C_{max}, et dans une moindre mesure l'AUC, augmentent de façon non proportionnelle à partir d'une dose de 40 mg.

Distribution

Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques (>99,5 %), essentiellement à l'albumine et à l'alpha1-glycoprotéine acide. Le volume moyen apparent de distribution à l'état d'équilibre (V_{dss}) est d'environ 500 litres.

Biotransformation

Le telmisartan est métabolisé par glucuronoconjugaison de la molécule-mère. Aucune activité pharmacologique n'a été mise en évidence pour le dérivé conjugué.

Elimination

La cinétique d'élimination du telmisartan est bi-exponentielle, avec une demi-vie d'élimination terminale de plus de 20 heures. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et, dans une moindre mesure, l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (AUC), augmentent de façon non proportionnelle avec l'accroissement de la dose. L'administration quotidienne de telmisartan à la dose recommandée n'entraîne pas d'accumulation cliniquement notable. Les concentrations plasmatiques se sont avérées plus élevées chez la femme que chez l'homme, mais ce paramètre n'a pas d'influence sur l'efficacité.

Après administration orale (et intraveineuse), le telmisartan est presque exclusivement éliminé par voie fécale, essentiellement sous forme inchangée. L'élimination urinaire cumulée représente moins d'un pour cent de la dose. La clairance plasmatique totale (Cl_{tot}) est élevée (environ 1000 ml/min) par rapport au débit sanguin hépatique (environ 1500 ml/min).

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de deux doses de telmisartan a été évaluée comme objectif secondaire chez des patients hypertendus (n = 57) âgés de 6 à moins de 18 ans après la prise de 1 mg/kg ou 2 mg/kg de telmisartan sur une période de quatre semaines de traitement. Les objectifs pharmacocinétiques incluaient la détermination de l'état d'équilibre du telmisartan chez les enfants et les adolescents, et l'étude des différences liées à l'âge. Bien que l'étude soit d'un effectif insuffisant pour une évaluation significative de la pharmacocinétique chez l'enfant de moins de 12 ans, les résultats sont généralement cohérents avec ceux obtenus chez les adultes et confirment la non-linéarité du telmisartan, particulièrement pour la C_{max}.

Genre

Des différences de concentrations plasmatiques ont été observées, les valeurs de la C_{max} et de l'AUC étant augmentées approximativement d'un facteur 3 et d'un facteur 2 respectivement chez la femme par rapport à l'homme.

Personnes âgées

La pharmacocinétique du telmisartan ne diffère pas entre la personne âgée et celle de moins de 65 ans.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée et chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, on a observé un doublement des concentrations plasmatiques. Toutefois, chez des insuffisants rénaux traités par dialyse, on a observé une diminution des concentrations plasmatiques. Le telmisartan est fortement lié aux protéines plasmatiques chez les insuffisants rénaux et ne peut pas être éliminé par dialyse. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Des études de pharmacocinétique menées chez des insuffisants hépatiques ont montré une augmentation de la biodisponibilité absolue de près de 100 %. La demi-vie d'élimination n'est pas modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Dans les études précliniques de sécurité, des doses produisant une exposition comparable à celle observée dans la fourchette des doses utilisées en clinique ont induit une diminution des paramètres érythrocytaires (nombre d'érythrocytes, hémoglobine et hématocrite), des modifications de l'hémodynamique rénale (augmentation du taux d'urée sanguine et de créatinémie) et une augmentation de la kaliémie chez des animaux normotendus. Chez le chien, on a observé une dilatation et une atrophie des tubules rénaux. Chez le rat et le chien, on a en

outre observé des lésions de la muqueuse gastrique (érosions, ulcères ou inflammation).

Ces effets indésirables, liés à l'activité pharmacologique, déjà observés dans les études précliniques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ont été prévenus par un apport sodé oral.

Dans les deux espèces, on a observé une augmentation de l'activité rénine plasmatique et une hypertrophie/hyperplasie des cellules juxtaglomérulaires rénales. Ces modifications, qui correspondent aussi à un effet de classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des autres antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, ne semblent pas avoir d'incidence cliniquement significative.

Aucun effet tératogène n'a été clairement identifié, cependant à des doses toxiques de telmisartan un effet sur le développement postnatal de la descendance des animaux, tels qu'une diminution du poids des petits et un retard de l'ouverture des yeux, a été observé.

Aucun effet mutagène et aucun effet clastogène significatif n'ont été mis en évidence lors des études *in vitro* et aucun effet cancérogène n'a été observé lors d'études menées chez le rat et la souris.

Aucun effet du telmisartan n'a été observé sur la fertilité des mâles et des femelles.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Hydroxyde de sodium, méglumine, povidone K25, lactose monohydraté, povidone, crospovidone, lactose anhydre, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 14, 20, 21, 28, 28x1, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98, 100 comprimés sous plaquettes Aluminium/Aluminium.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

SANDOZ

9 PLACE MARIE-JEANNE BASSOT

92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 419 133 3 4: 10 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 419 135 6 3: 14 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 419 136 2 4: 20 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 419 137 9 2: 21 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 419 138 5 3: 28 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 419 139 1 4: 28x1 comprimés sous plaquettes unitaires (Aluminium/Aluminium).
- 34009 419 141 6 4: 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 419 142 2 5: 50 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 419 143 9 3: 56 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 419 144 5 4: 60 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 419 145 1 5: 84 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 419 146 8 3: 90 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 580 372 6 9: 98 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 580 373 2 0: 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.