



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
17 octobre 2018

diclofénac

VOLTARENOPHTABAK 1 mg/ml, collyre en solution

Flacon de 10 ml (CIP : 34009 366 822 4 5)

Laboratoire THEA PHARMA

Code ATC	S01BC03 (antiinflammatoire non stéroïdien en collyre)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	• « Inhibition du myosis au cours de la chirurgie de la cataracte. • Prévention des manifestations inflammatoires liées aux interventions chirurgicales de la cataracte et du segment antérieur de l'œil. • Traitement des manifestations douloureuses oculaires liées à la kératectomie photoréfractive au cours des 24 premières heures post-opératoires. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	14/03/2005 (procédure de reconnaissance mutuelle) : AMM initiale pour DICLOABAK Changement de dénomination : - 27/02/2006 : DICLOCED - 09/01/2013 : VOLTARENOPHTABAK	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste II	
Classification ATC	S S01 S01B S01BC S01BC03	Organes sensoriels Médicaments ophtalmologiques Antiinflammatoires Antiinflammatoires non stéroïdiens diclofénac

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 03/04/2012.

VOLTARENOPHTABAK est un collyre comportant un AINS (diclofénac) présenté en flacon multidose sans conservateur.

Dans son dernier avis de renouvellement du 11/04/2012, la Commission a considéré que le SMR de VOLTARENOPHTABAK (DICLOCED) restait important dans les indications de l'AMM.

Le laboratoire sollicite le maintien du SMR important.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

- « Inhibition du myosis au cours de la chirurgie de la cataracte.
- Prévention des manifestations inflammatoires liées aux interventions chirurgicales de la cataracte et du segment antérieur de l'œil.
- Traitement des manifestations douloureuses oculaires liées à la kératectomie photoréfractive au cours des 24 premières heures post-opératoires. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/10/2009 au 30/09/2015).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées dans les rubriques suivantes :

- « Contre-indications » : ajout des antécédents d'urticaire et de rhinite aiguë, suppression de la contre-indication au-delà du 5^{ème} mois de grossesse révolu.
- « Mises en garde et précautions d'emploi » : ajout du risque de réactions allergiques comme les autres AINS et du risque de retard de cicatrisation majoré en présence d'un corticoïde.
- « Interactions avec d'autres médicaments et d'autres formes d'interactions » : remplacement par la mention qu'aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
- « Grossesse et allaitement » : nouvelle rédaction du paragraphe
- « Effets indésirables » : nouvelle présentation des effets indésirables avec leur fréquence.

► Ces données ne sont pas de nature à modifier l'appréciation de la tolérance pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel printemps 2018), le nombre de prescriptions de la spécialité VOLTARENOPHTABAK est estimé à 33 850.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la prise en charge médicamenteuse qui entoure la chirurgie de la cataracte^{1,2}, l'utilisation des collyres AINS³ et la chirurgie du glaucome⁴ ont également été prises en compte.

¹ Guide de pratique Clinique factuelle de la Société française d'ophtalmologie pour la chirurgie de la cataracte de l'œil adulte. Can J Ophthalmol – vol43, suppl1, 2008

² HAS - Rapport d'évaluation - Conditions de réalisation de la chirurgie de la cataracte : environnement technique. www.has-sante.fr

³ Stephen J. Kim et al, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in ophthalmology Surv Ophthalmol 55:108-133,2010

⁴ Hamard P. Traitement chirurgical du glaucome à angle ouvert. 05/04/2017. <http://www.blog-elsevier-masson.fr/2017/04/traitement-chirurgical-glaucome-a-angle-ouvert/>

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 11/04/2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

▮ Gravité de la maladie

- La chirurgie de la cataracte nécessite une mydriase persistant tout au long de l'intervention.
- La chirurgie de la cataracte peut s'accompagner d'une réaction inflammatoire dont les aspects sont multiples, généralement de courte durée. Cette réaction inflammatoire peut parfois se prolonger de façon imprévisible, notamment sous la forme d'un œdème maculaire cystoïde qui peut être responsable d'une perte d'acuité visuelle.
- La kératectomie photoréfractive entraîne généralement des douleurs post-opératoires importantes.

▮ VOLTARENOPHTABAK 1 mg/ml, collyre en solution est un médicament à visée à la fois curative et préventive des complications de l'inflammation.

▮ Son rapport efficacité/effets indésirables est important dans chacune de ses indications.

▮ Cette spécialité est un traitement de première intention.

▮ Il existe des alternatives thérapeutiques notamment d'autres collyres anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par VOLTARENOPHTABAK 1 mg/ml, collyre en solution, reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▮ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▮ Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

06 ANNEXE

Tableau comparatifs des versions du RCP avant et après modification du 09/01/2013

Rubrique Concernée	RCP avant modification	Rectificatif d'AMM en date du 09/01/2013
1. Dénomination du médicament	DICLOCED 1 mg/ml, collyre en solution	VOLTARENOPHTABAK 1 mg/ml, collyre en solution
2. Composition qualitative et quantitative	ricinoléate de macrogolglycérol (huile de ricin) 50 mg/ml	ricinoléate de macrogolglycérol 50 mg/ml
3. Forme pharmaceutique	Collyre en solution.	Collyre en solution. Liquide légèrement jaune et opalescent.
4.1 Indications thérapeutiques	Prévention des manifestations inflammatoires liées aux interventions chirurgicales de la cataracte et du segment antérieur de l'œil.	Prévention des manifestations inflammatoires liées aux interventions chirurgicales de la cataracte et du segment antérieur de l'œil (voir rubrique 5.1).
4.2 Posologie et mode d'administration	Posologie <u>Chez l'adulte:</u> Inhibition du myosis au cours de la chirurgie de la cataracte et Prévention des manifestations inflammatoires liées aux interventions chirurgicales de la cataracte et du segment antérieur de l'œil: • Préopératoire: jusqu'à cinq fois une goutte dans les trois heures précédant l'intervention • Post-opératoire: trois fois une goutte dès la fin de l'intervention, puis trois à cinq fois une goutte par jour, aussi longtemps que nécessaire. Traitement des manifestations douloureuses oculaires liées à la kératectomie photoréfractive au cours des 24 premières heures post-opératoires: • Préopératoire: deux gouttes dans l'heure précédant l'opération. • Post-opératoire: deux gouttes dans l'heure suivant l'opération, puis quatre gouttes dans les 24 heures suivant l'opération. <u>Chez l'enfant:</u>	Posologie <u>Chez l'adulte:</u> Inhibition du myosis au cours de la chirurgie de la cataracte • Préopératoire: jusqu'à cinq fois une goutte dans les trois heures précédant l'intervention; Prévention des manifestations inflammatoires liées aux interventions chirurgicales de la cataracte et du segment antérieur de l'œil: • Préopératoire: jusqu'à cinq fois une goutte dans les trois heures précédant l'intervention • Post-opératoire: trois fois une goutte dès la fin de l'intervention, puis trois à cinq fois une goutte par jour. Une durée de traitement supérieur à 4 semaines n'est pas recommandée. Traitement des manifestations douloureuses oculaires liées à la kératectomie photoréfractive au cours des 24 premières heures post-opératoires: • Préopératoire: deux gouttes dans l'heure précédant l'opération. • Post-opératoire: deux gouttes dans l'heure suivant l'opération, puis

	Aucune étude spécifique n'a été réalisée. Mode d'administration Voie ophtalmique. Le patient doit être informé : • de se laver soigneusement les mains avant de procéder à l'instillation. • d'éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières. • de reboucher le flacon après utilisation.	quatre gouttes dans les 24 heures suivant l'opération. <u>Chez l'enfant:</u> Aucune étude spécifique n'a été réalisée. <u>Chez les personnes âgées :</u> Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire Mode d'administration Voie ophtalmique. Le patient doit être informé : • de se laver soigneusement les mains avant de procéder à l'instillation. • d'éviter le contact de l'embout avec l'œil ou les paupières. • de reboucher le flacon après utilisation. En cas de traitement concomitant par un autre collyre, pour éviter la dilution des principes actifs, espacer de 15 minutes les instillations.
4.3 Contre-indications	• Hypersensibilité au diclofénac sodique ou à l'un des excipients. • Antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise de diclofénac sodique ou de substances d'activité proche telles que l'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). • Ce médicament est contre-indiqué au-delà du 5ème mois de grossesse révolus (24 semaines d'aménorrhée) (voir rubrique 4.6).	• Hypersensibilité au diclofénac sodique ou à l'un des excipients. • Antécédents d'allergie, d'urticaire, de rhinite aiguë ou d'asthme déclenchés par la prise de diclofénac sodique ou de substances d'activité proche telles que l'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). (Voir rubrique 4.4 concernant les réactions de sensibilité croisée).
4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi	Ne pas injecter, ne pas avaler. Le collyre ne doit pas être administré en injection péri ou intraoculaire. Des réactions de sensibilité croisée avec l'acide acétylsalicylique et les autres AINS sont possibles. L'administration de ce collyre peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (voir rubrique 4.3). En cas de réactions d'hypersensibilité à type de démangeaisons et de rougeurs ou de signes évocateurs d'allergie à ce médicament, notamment crise d'asthme ou brusque gonflement du visage et du cou, le traitement doit être interrompu. Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population. Une infection oculaire aiguë peut être masquée par l'utilisation	Ne pas injecter, ne pas avaler. Le collyre ne doit pas être administré en injection péri ou intraoculaire. VOLTARENOPHTABAK peut, comme les autres AINS, provoquer dans de rares cas des réactions allergiques incluant des réactions anaphylactiques, même sans exposition préalable au médicament. Des réactions de sensibilité croisée avec l'acide acétylsalicylique et les autres AINS sont possibles (voir rubrique 4.3): En cas de réactions d'hypersensibilité à type de démangeaisons et de rougeurs ou de signes évocateurs d'allergie à ce médicament, notamment crise d'asthme ou brusque gonflement du visage et du cou, le traitement doit être interrompu. Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.

	topique d'agents anti-inflammatoires. Un AINS n'a pas de propriété antimicrobienne. Son utilisation avec un/des anti-infectieux au cours d'une infection oculaire doit être faite avec prudence. Les AINS, dont le diclofénac par voie locale, retardent la réépithélisation cornéenne même s'ils sont utilisés pendant une courte période. Les conséquences de ce retard de cicatrisation cornéenne sur la qualité de la cornée et sur le risque d'infections ne sont pas claires. Un AINS peut provoquer une augmentation de la tendance au saignement des tissus oculaires lors d'une intervention chirurgicale: il est recommandé d'utiliser ce collyre avec précaution chez les patients ayant une tendance connue au saignement ou qui reçoivent d'autres traitements pouvant prolonger le temps de saignement. Lorsque les patients sont traités à fortes doses et pendant une période prolongée, l'utilisation d'AINS par voie locale peut provoquer des kératites. Chez certains patients sensibles, l'usage continu peut entraîner une rupture de la barrière épithéliale, un amincissement cornéen, des infiltrats cornéens, une érosion cornéenne, une ulcération cornéenne et une perforation cornéenne. Ces événements peuvent mettre en jeu le pronostic visuel. En cas de traitement concomitant par un autre collyre, pour éviter la dilution des principes actifs, espacer de 15 minutes les instillations. DICLOCED contient du ricinoléate de macrogolglycérol (huile de ricin) (voir rubrique 4.8).	Une infection oculaire aiguë peut être masquée par l'utilisation topique d'agents anti-inflammatoires. Un AINS n'a pas de propriété antimicrobienne. Son utilisation avec un/des anti-infectieux au cours d'une infection oculaire doit être faite avec prudence. Les AINS, dont le diclofénac par voie locale, retardent la réépithélisation cornéenne même s'ils sont utilisés pendant une courte période. Les conséquences de ce retard de cicatrisation cornéenne sur la qualité de la cornée et sur le risque d'infections ne sont pas claires. Les corticostéroïdes topiques sont aussi connus pour ralentir ou retarder la cicatrisation. L'association d'AINS topiques et de corticoïdes topiques peut majorer les risques de retard de cicatrisation. Un AINS peut provoquer une augmentation de la tendance au saignement des tissus oculaires lors d'une intervention chirurgicale: il est recommandé d'utiliser ce collyre avec précaution chez les patients ayant une tendance connue au saignement ou qui reçoivent d'autres traitements pouvant prolonger le temps de saignement. Lorsque les patients sont traités à fortes doses et pendant une période prolongée, l'utilisation d'AINS par voie locale peut provoquer des kératites. Chez certains patients sensibles, l'usage continu peut entraîner une rupture de la barrière épithéliale, un amincissement cornéen, des infiltrats cornéens, une érosion cornéenne, une ulcération cornéenne et une perforation cornéenne. Ces événements peuvent mettre en jeu le pronostic visuel. VOLTARENOPHTABAK contient du ricinoléate de macrogolglycérol (voir rubrique 4.8).
4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	L'efficacité d'un collyre peut être affectée par l'instillation simultanée d'un autre collyre (voir rubrique 4.4).	Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.
4.6 Grossesse et allaitement	<u>Grossesse</u> Aspect malformatif: 1er trimestre: Les données cliniques et animales sont insuffisantes pour évaluer un éventuel effet malformatif du diclofénac sodique lors d'une administration au cours du premier trimestre de la grossesse. Aspect fœtotoxique et néonatal: 2ème et 3ème trimestres: Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.	<u>Grossesse</u> Il n'y a pas d'études bien menées chez les femmes enceintes avec du diclofénac en collyre. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à des doses materno-toxiques (voir rubrique 5.3). L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter négativement la grossesse, et/ou le développement de l'embryon/du fœtus, et/ou le développement post-natal. Bien qu'une très faible exposition systémique soit attendue

L'administration pendant les 2ème et 3ème trimestres expose à: • Une atteinte fonctionnelle rénale: o in utero pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse fœtale): oligoamnios (le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée; o à la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée). • Un risque d'atteinte cardiopulmonaire: Constriction partielle ou complète in utero du canal artériel. La constriction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite fœtale ou néonatale voire une mort fœtale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle. Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant. En conséquence: Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée, il est préférable, par mesure de précaution, de ne pas utiliser le diclofénac sodique. Entre 12 semaines d'aménorrhée et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse fœtale et 5 mois révolus): une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée. Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus): toute prise, même ponctuelle, est contre indiquée (voir rubrique 4.3). Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule. <u>Allaitement :</u> En cas d'allaitement maternel, aucun effet n'est attendu chez l'enfant, l'exposition systémique de la mère étant limitée. Dicloced peut être utilisé pendant l'allaitement.	après instillation du diclofénac collyre, VOLTARENOPHTABAK ne devra être seulement utilisé pendant la grossesse que si nécessaire. La dose la plus faible ainsi que la durée de traitement la plus courte possible devront être utilisées. <u>Allaitement :</u> En cas d'allaitement maternel, aucun effet n'est attendu chez l'enfant, l'exposition systémique de la mère étant limitée. VOLTARENOPHTABAK peut être utilisé pendant l'allaitement.
--	---

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines	Une gêne visuelle passagère peut être ressentie après instillation de Diclocead, collyre en solution. Dans ce cas, il doit être conseillé au patient de ne pas conduire ou utiliser des machines dangereuses jusqu'au retour de la vision normale.	Une gêne visuelle passagère peut être ressentie après instillation de VOLTARENOPHTABAK, collyre en solution. Dans ce cas, il doit être conseillé au patient de ne pas conduire ou utiliser des machines dangereuses jusqu'au retour de la vision normale.
4.8 Effets indésirables	Occasionnellement, une légère sensation de brûlure transitoire et (ou) des troubles de la vision peuvent apparaître après instillation. Rarement: réactions d'hypersensibilité avec prurit et rougeurs; photosensibilité; kératite ponctuée. Des amincissements de cornée ou des ulcères cornéens ont été rapportés dans de rares cas, notamment chez les patients à risque tels que ceux utilisant des corticostéroïdes ou ceux présentant une arthrite rhumatoïde concomitante. La plupart des patients avaient été traités pendant une période de temps prolongée. Des données post-marketing suggèrent que chez des patients ayant des complications oculaires chirurgicales, de défauts cornéens épithéliaux, un diabète, une maladie de la surface oculaire (par exemple un syndrome de l'œil sec), une polyarthrite rhumatoïde, des chirurgies oculaires à répétition pendant une courte période peuvent présenter un risque accru d'effets indésirables cornéens. En raison de la présence de ricinoléate de macrogolglycérol (huile de ricin), risque d'eczéma de contact.	Infections et infestations Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) Rhinites Affections du système immunitaire Rare (≥1/10 000, <1/1 000) Hypersensibilité Affections oculaires Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) Sensations de brûlure oculaire à l'instillation, troubles visuels à l'instillation. Rare (≥1/10 000, <1/1 000) Kératite ponctuée, amincissement de la cornée, ulcères cornéens Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) Hyperhémie conjonctivale, conjonctivite allergique, œdème des paupières Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Rare (≥1/10 000, <1/1 000) Dyspnée, asthme aggravé Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) Toux Affections de la peau et du tissu sous-cutané Rare (≥1/10 000, <1/1 000) Prurit, érythème, réactions de photosensibilité Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) Urticaire, éruption cutanée, eczéma de contact Des amincissements de cornée ou des ulcères cornéens ont été rapportés dans de rares cas, notamment chez les patients à risque tels que ceux utilisant des corticostéroïdes ou ceux présentant une arthrite rhumatoïde concomitante. La plupart des patients avaient été traités pendant une période de temps prolongée. Des données post-marketing suggèrent que chez des patients

		ayant des complications oculaires chirurgicales, de défauts cornéens épithéliaux, un diabète, une maladie de la surface oculaire (par exemple un syndrome de l'œil sec), une polyarthrite rhumatoïde, des chirurgies oculaires à répétition pendant une courte période peuvent présenter un risque accru d'effets indésirables cornéens. En raison de la présence de ricinoléate de macrogolglycérol, risque d'eczéma de contact.
5.1 Propriétés pharmacodynamiques	Classe pharmacothérapeutique: anti-inflammatoire non stéroïdien à usage local Code ATC: S01BC03 Le diclofénac sodique est un inhibiteur de la prostaglandine synthétase. Il a des propriétés anti-inflammatoire et analgésique. Ce collyre en solution ne contient pas de conservateur. Il est présenté dans un flacon multidose équipé d'un dispositif comportant une membrane filtrante (0,2 micron) afin de protéger le collyre en solution contre la contamination microbienne pendant la période d'utilisation.	Classe pharmacothérapeutique: anti-inflammatoire non stéroïdien à usage local Code ATC: S01BC03 Le diclofénac sodique est un inhibiteur de la prostaglandine synthétase. Il a des propriétés anti-inflammatoire et analgésique. Ce collyre en solution ne contient pas de conservateur. Il est présenté dans un flacon multidose équipé d'un dispositif comportant une membrane filtrante (0,2 micron) afin de protéger le collyre en solution contre la contamination microbienne pendant la période d'utilisation. L'efficacité et la sécurité du diclofénac collyre dans la chirurgie filtrante du glaucome reposent sur un nombre limité de données.
6.1 Liste des excipients	Ricinoléate de macrogolglycérol (huile de ricin), trométamol, acide borique, eau pour préparations injectables.	Ricinoléate de macrogolglycérol, trométamol, acide borique, eau pour préparations injectables.
6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur	10 ml en flacon (PE) avec stilligoutte équipé d'un filtre antimicrobien (Polyéthersulfone) et d'un média (PEBD).	10 ml en flacon (PE) avec stilligoutte équipé d'un filtre antimicrobien (Polyéthersulfone) et d'un média (PEBD), fermé par un bouchon (PE).
10 Date de mise à jour du texte	31/01/2011	09/01/2013