



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

23 septembre 2015

EURONAC 5 POUR CENT, collyre

Flacon de 5 ml avec (CIP : 34009 336 477 7 3)

Laboratoire DOLIAGE

DCI	acétylcystéine
Code ATC (2014)	S01XA08 (médicaments ophtalmologiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Favorise la cicatrisation des ulcérations cornéennes d'origine traumatique. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	08/09/1993 (procédure nationale) Rectificatif le 20/06/2012 (modification de l'ensemble du RCP, voir en annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Sans objet
Classement ATC	2014 S Organes sensoriels S01 Médicaments ophtalmologiques S01X Autres médicaments ophtalmologiques S01XA Autres médicaments ophtalmologiques S01XA08 acétylcystéine

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 03/09/2010 (JO du 12/04/2011).

Dans son dernier avis de renouvellement du 1er décembre 2010, la Commission a considéré que le SMR de EURONAC était faible dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Favorise la cicatrisation des ulcérations cornéennes d'origine traumatique. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une nouvelle étude clinique d'efficacité¹, comparative randomisée en double aveugle chez 13 patients (26 yeux) adultes ayant subi une correction de myopie par laser. Cette étude a comparé une stratégie comportant loméfloxine et dexaméthasone en collyre 4 fois/jour jusqu'à complète épithélialisation, puis poursuite de la dexaméthasone 4 fois/jour pendant 1 mois, suivie de la fluorométholone en collyre 4 fois/jour selon les résultats de réfraction et l'importance du haze, avec ou sans EURONAC 4 fois/jour dès la phase post-opératoire et jusqu'à 1 mois après complète épithélialisation.

Après 1 mois, les résultats cliniques relatifs à l'évaluation du haze cornéen et de l'état du stroma antérieur ont été statistiquement significatifs, en faveur du groupe de patients qui a reçu EURONAC durant cette période de temps ($p < 0,05$).

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 01/10/2008 au 13/09/2012). Ces données n'ont pas mis en évidence de nouveau signal de tolérance.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Automne 2014), EURONAC a fait l'objet de 160 315 prescriptions.

EURONAC est majoritairement prescrit dans les corps étranger dans la cornée (28 % des prescriptions), les ulcères de la cornée prescriptions (16 %), les corps étrangers dans la partie externe de l'œil, sans précision (10 %).

04.4 Stratégie thérapeutique

Un test à la fluorescéine permet de vérifier la présence d'ulcérations de la cornée.

Les lésions traumatiques de la cornée sont des lésions souvent très douloureuses. Elles évoluent le plus souvent spontanément vers la guérison.

La prise en charge de la douleur peut faire appel aux antalgiques par voie générale. La protection de la cornée par l'application locale d'un gel ou un collyre lubrifiant non irritant permet également de limiter la douleur.

Bien qu'ils soient prescrits de façon courante, les collyres à base d'acétylcystéine n'ont qu'une place limitée dans la stratégie thérapeutique.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 1^{er} décembre 2010, la place de d'EURONAC dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹Urgancioglu B et al. Topical N-acetylcysteine reduces interleukin-1-alpha in tear fluid after laser subepithelial keratectomy. Eur J Ophthalmol. 2009;19(4):554-559

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 1er décembre 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les lésions traumatiques de la cornée sont des lésions souvent très douloureuses. Elles évoluent le plus souvent spontanément vers la guérison.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen.
- ▶ Cette spécialité a une place limitée dans la stratégie thérapeutique.
- ▶ Il existe des alternatives médicamenteuses ou non médicamenteuses.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par EURONAC 5 %, collyre reste faible dans l'indication 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 l'indication de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 15 %**

▶ **Conditionnements**

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

Dernières modifications du RCP d'EURONAC 5 %, collyre

Ancienne version du RCP	RCP du 20/06/2012
1. Dénomination du médicament EURONAC 5 POUR CENT, collyre	1. Dénomination du médicament EURONAC 5 POUR CENT, collyre
2. Composition qualitative et quantitative N-Acétylcystéine 5,000 g Chlorure de benzalkonium.....0.010 g Dithiotréitol.....0.100 g Phosphate trisodique dodécahydraté.....2.400 g Calcium édétate de sodium.....0.005 g Hydroxyde de sodiumqs pH = 6.5 Hypromellose.....0.300 g Eau purifiéeq.s.p.100 ml	2. Composition qualitative et quantitative N-Acétylcystéine 5,000 g Pour 100mL Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1
3. Forme pharmaceutique Collyre	3. Forme pharmaceutique Collyre en solution
4. Données cliniques 4.1. Indications thérapeutiques Favorise la cicatrisation des ulcérations cornéennes d'origine traumatique.	4. Données cliniques 4.1. Indications thérapeutiques Favorise la cicatrisation des ulcérations cornéennes d'origine traumatique.
4.2. Posologie et mode d'administration - 1 goutte, 4 à 5 fois par 24 heures dans l'œil ou les yeux atteint(s). - La durée du traitement ne doit pas excéder 8 jours (1 ml de collyre contient 20 gouttes).	4.2. Posologie et mode d'administration - 1 goutte, 4 à 5 fois par 24 heures dans l'œil ou les yeux atteint(s). - la durée du traitement ne doit pas excéder 8 jours - 1 ml de collyre contient 20 gouttes.
4.3. Contre-indications Non renseigné	4.3. Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi - L'absence d'amélioration des symptômes au bout de 8 jours de traitement nécessite un nouvel avis médical;	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi - L'absence d'amélioration des symptômes au bout de 8 jours de traitement nécessite un nouvel avis médical;

<ul style="list-style-type: none"> - Compte tenu de la pathologie traitée et de la présence de chlorure de benzalkonium dans la préparation ophtalmique, le port des lentilles de contact est à proscrire pendant toute la durée du traitement. 	<ul style="list-style-type: none"> - Compte tenu de la pathologie traitée et de la présence de chlorure de benzalkonium dans la préparation ophtalmique, le port des lentilles de contact est à proscrire pendant toute la durée du traitement. - En cas de traitement concomitant par un collyre contenant un principe actif différent, instiller les collyres à 15 minutes d'intervalle. - De rares cas de kératites ponctuées et/ou de kératites ulcéreuses ont été rapportés avec le chlorure de benzalkonium qui est couramment utilisé comme conservateur dans les produits ophtalmiques.
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Non renseigné</p>	<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Les données disponibles à ce jour ne laissent pas supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives.</p>
<p>4.6. Grossesse et allaitement Non renseigné</p>	<p>4.6. Grossesse et allaitement</p> <p>Grossesse</p> <p><i>Aucun effet pendant la grossesse n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique à la N-Acétylcystéine est négligeable.</i></p> <p>EURONAC 5 %, collyre en solution peut être utilisé pendant la grossesse</p> <p>Allaitement</p> <p>Aucun effet chez les nouveau-nés/ nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique de la femme qui allaite à la N-Acétylcystéine est négligeable.</p> <p>EURONAC 5 % collyre en solution peut être utilisé pendant l'allaitement.</p>

<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines Non renseigné</p>	<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines EURONAC 5 %, collyre en solution n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.</p>
<p>4.8. Effets indésirables Non renseigné</p>	<p>4.8. Effets indésirables Les effets indésirables rapportés après utilisation de Euroc sont classés par système organe et par fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($\geq 1/100000$, $< 1/10000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :</p> <p>Affections oculaires Fréquence indéterminée : irritation oculaire, rougeur oculaire, sensation de picotement ou de brûlure lors de l'instillation.</p>
<p>4.9. Surdosage Non renseigné</p>	<p>4.9 Surdosage Aucun surdosage n'a été décrit après une administration oculaire.</p>
<p>5. Propriétés pharmacologiques 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Cicatrisant oculaire. La N-Acétylcystéine est un inhibiteur de la collagénase, enzyme protéolytique sécrétée en quantité importante lors de toute lésion de l'épithélium et provoquant la dégradation des fibres polypeptidiques de collagène cornéen.</p>	<p>5. Propriétés pharmacologiques 5.1. Propriétés pharmacodynamiques Cicatrisant oculaire. La N-Acétylcystéine est un inhibiteur de la collagénase, enzyme protéolytique sécrétée en quantité importante lors de toute lésion de l'épithélium et provoquant la dégradation des fibres polypeptidiques de collagène cornéen.</p>
<p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques Non renseigné</p>	<p>5.2. Propriétés pharmacocinétiques Non renseigné</p>
<p>5.3. Données de sécurité préclinique Non renseigné</p>	<p>5.3. Données de sécurité préclinique Les études de toxicité aiguë, subaiguë et chronique par voie orale et parentérale sur la souris, le rat, le lapin, le cobaye et le chien, notamment les tests de mutagénicité, tératogénicité et sur les effets sur la fertilité n'ont mis en évidence aucune toxicité cliniquement significative.</p>
<p>6. Données pharmaceutiques</p>	<p>6. Données pharmaceutiques</p>

6.1. Incompatibilités Non renseigné	6.1. Liste des excipients Chlorure de benzalkonium, dithiotréitol, phosphate trisodique dodécahydraté, calcium édétate de sodium, hydroxyde de sodium, hypromellose, eau purifiée.
6.2. Durée de conservation 2 ans.	6.2. Incompatibilités Sans objet.
6.3. Précautions particulières de conservation A utiliser dans les 15 jours après ouverture du flacon.	6.3. Durée de conservation 2 ans. Après ouverture du flacon, le collyre se conserve au maximum 15 jours.
6.4. Nature et contenu de l'emballage extérieur Flacon (verre).	6.4. Précautions particulières de conservation Pas de précautions particulières de conservation
6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation Non renseigné	6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur 5ml en flacon (verre) avec compte-gouttes.
	6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation Pas d'exigences particulières.
7. Présentation et numéros d'identification administrative 336 477-7: 5 ml en flacon (verre) avec compte-gouttes	7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché LABORATOIRES DOLIAGE 81, RUE DE VERDUN 92150 SURESNES
8. Condition de délivrance Non renseigné	8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché 336 477-7 OU 34009 336 477 7 3 : 5 ML EN FLACON (VERRE) AVEC COMPTE-GOUTTES.
9. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché LABORATOIRES DOLIAGE 81 RUE DE VERDUN 92150 SURESNES	9. Date de première autorisation / de renouvellement de l'autorisation AMM : 8 septembre 1993 Dernier renouvellement : 23 mars 2010
10. Date de mise à jour du texte 26 Octobre 2009	10. Date de mise à jour du texte 20 juin 2012
	11. Dosimétrie Sans objet.