



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
3 octobre 2018

kétorolac trométhamine

ACULAR 0,5%, collyre

B/1, flacon compte-gouttes de 5 ml (CIP : 3009 334 295 9 1)

Laboratoire ALLERGAN France SAS

Code ATC	S01BC05 (anti-inflammatoires non stéroïdiens)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Prévention et traitement de l'inflammation oculaire dans les suites immédiates de la chirurgie de la cataracte avec ou sans mise en place d'un implant. ACULAR est indiqué chez l'adulte. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 22/11/1991
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classification ATC	2018 S Organes sensoriels S01 Médicaments ophtalmologiques S01B Anti-inflammatoires S01BC Anti-inflammatoires non stéroïdiens S01BC05 kétorolac trométhamine

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 8 mai 2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 20 juin 2012, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) de ACULAR était important dans l'indication de l'AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Prévention et traitement de l'inflammation oculaire dans les suites immédiates de la chirurgie de la cataracte avec ou sans mise en place d'un implant.

ACULAR est indiqué chez l'adulte. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité^{1,2} issues de la revue de la littérature.

¹ Sivaprasad S, Bunce C, Crosby-Nwaobi R. Non-steroidal anti-inflammatory agents for treating cystoid macular oedema following cataract surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2012 ; 2

Une revue de la littérature de la Cochrane¹ a évalué l'efficacité des AINS (indométacine, fénoprophène, kétorolac trométhamine et diclofenac) dans le traitement de l'œdème maculaire cystoïde après chirurgie de la cataracte. Sept études contrôlées randomisées ayant inclus 266 patients ont été incluses dans cette revue de la littérature parmi lesquelles 3 études ont évalué le kétorolac trométhamine topique 0,5 % dans le traitement de l'œdème maculaire cystoïde aigu (dans les 4 mois après la chirurgie). Compte-tenu de la faiblesse méthodologique de ces trois études (faible nombre de patients inclus ($n \leq 34$) et une étude en ouvert), les données issues de cette analyse ne seront pas décrites dans cet avis.

Une étude clinique prospective² a évalué les changements d'épaisseur maculaire chez des patients diabétiques ou non et l'efficacité du kétorolac topique sur la variation de l'épaisseur maculaire après capsulotomie par laser Nd :YAG (néodymium : yttrium aluminum garnet). Compte-tenu du caractère ouvert et monocentrique de cette étude, elle ne sera pas présentée dans cet avis.

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 (rapport de pharmacovigilance couvrant la période du 1^{er} août 2011 au 30 avril 2016). La majorité des événements indésirables (44,9%, 140/312 ; 56 attendus, 84 inattendus) ont été rapportés dans la SOC « Désordres Oculaires », avec par ordre de fréquence décroissant : douleur oculaire (n=17), irritation oculaire (15), hyperhémie oculaire (10), kératite ulcéralive (10), acuité visuelle réduite (10), trouble de la vision (9), désordre de la cornée (6), kératite ponctuée (5), prurit oculaire (4), œdème de la paupière (4), sensation anormale de l'œil (3), inflammation de l'œil (3), gonflement de l'œil (3), détérioration de la vision (3).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant les rubriques suivantes notamment (voir annexe) :

- « 4.1. Indications » : précision du périmètre de l'indication uniquement chez l'adulte
- « 4.3. Contre-indications » : suppression de la contre-indication à partir du 6^{ème} mois de grossesse
- « 4.4. Mises en garde et précautions d'emploi » : ajout de précisions sur les différentes précautions (patients à risque hémorragique, retard de cicatrisation des plaies, atteinte cornéenne, chirurgie oculaire, bronchospasme/exacerbation d'asthme) et ajout de précisions sur l'effet du chlorure de benzalkonium
- « 4.6. Grossesse » : ajout de précisions sur l'exposition pendant la grossesse et mention du fait que ACULAR n'est pas recommandé durant la grossesse (sans spécificité des délais de grossesses)
- « 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire et utiliser des machines » : ajout de la vision trouble transitoire pouvant survenir après instillation du collyre
- « 4.8. Effets indésirables » : ajout du détail de la nature des différents événements indésirables et de leur fréquence, ajout de précisions sur les cas rapportés de lésions de la cornée et de bronchospasme/exacerbation d'asthme
- 5.2. Propriétés pharmacocinétiques : ajout de précisions sur les données de pharmacocinétique

² Yılmaz U, Küçük E, Ulusoy DM et al. The assessment of changes in macular thickness in diabetic and non-diabetic patients: the effect of topical ketorolac on macular thickness change after ND:YAG laser capsulotomy. *Cutan Ocul Toxicol.* 2016 ; 35 : 58-61.

- « 5.3. Données de sécurité préclinique » : ajout de précisions sur les données de sécurité préclinique
- « 6.3. Durée de conservation » : ajout de la durée de conservation de 15 jours après ouverture

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu 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 ACULAR est estimé à 32 658.

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 l'inflammation oculaire à la suite d'une chirurgie de la cataracte et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte (références bas de page^{3,4,5}).

L'inflammation postopératoire est une complication fréquente de la chirurgie de la cataracte que l'on prévient par l'instillation de collyres à base de corticoïdes ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ce traitement est ordinairement commencé le jour de l'opération, voire 2 ou 3 jours avant pour les AINS, et diminué progressivement sur une période de 3 à 4 semaines³.

Il est à noter que la spécialité ACULAR en flacon multi-dose contient du chlorure de benzalkonium en tant que conservateur.

Dans sa recommandation de 2009⁶, rappelée par l'European Glaucoma Society (2014), l'EMA a conclu à la nécessité de développer des préparations ophtalmiques sans conservateur en particulier pour les patients intolérants aux conservateurs, la population pédiatrique et les traitements à long terme.

En 2017, dans le cadre de la révision de la directive sur les excipients devant figurer sur l'étiquette et la notice des médicaments à usage humain⁷, les points suivants ont été précisés par l'EMA concernant le chlorure de benzalkonium^{8,9} :

- « Il a été rapporté que le chlorure de benzalkonium provoquait une kératopathie ponctuée et/ou une kératopathie ulcéralive toxique. De plus, le chlorure de benzalkonium peut provoquer une irritation des yeux et est connu pour décolorer les lentilles de contact souples ;
- les données spécifiques aux enfants sur les effets des conservateurs utilisés dans les gouttes oculaires sont rares ou totalement absentes. Lorsque des données sont disponibles, il n'existe aucune différence dans le profil des effets indésirables chez les enfants par rapport aux

³ HAS - Rapport d'évaluation - Conditions de réalisation de la chirurgie de la cataracte : environnement technique. Juillet 2010

⁴ Guide de pratique Clinique factuelle de la Société canadienne d'ophtalmologie pour la chirurgie de la cataracte de l'oeil adulte. Can J Ophthalmol – vol43, suppl1, 2008

⁵ NICE. Cataracts in adults : management. NICE guideline. Octobre 2017

⁶ European Glaucoma Society. Guide pour les glaucomes (2014)

⁷ Guideline on the excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use

⁸ EMA. Questions and answers on benzalkonium chloride used as an excipient in medicinal products for human use. Octobre 2017

⁹ EMA. Benzalkonium chloride used as an excipient. Octobre 2017

adultes. Toutefois, on observe généralement une réaction plus forte à un stimulus donné chez l'enfant que chez l'adulte ou la personne âgée. De plus, si les gouttes oculaires provoquent des picotements et des douleurs (potentiellement dues à des conservateurs), cela peut avoir un effet sur l'observance du traitement chez l'enfant ;

- bien que certains rapports indiquent une incidence accrue des effets indésirables après l'utilisation à long terme de médicaments contenant du chlorure de benzalkonium en tant que conservateur, il est impossible de recommander une limite de tolérance pour la population générale des patients ;
[...]
- la concentration en chlorure de benzalkonium dans les médicaments doit être optimisée afin que la quantité minimale suffisante soit présente pour se conformer au test d'efficacité de la préservation antimicrobienne de la Pharmacopée Européenne. »

Malgré l'utilisation à court terme d'ACULAR (durée maximale recommandée de 21 jours après la chirurgie) rendant l'exposition limitée au chlorure de benzalkonium, d'autres collyres anti-inflammatoires sans conservateur sont disponibles et sont donc à privilégier.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 20 juin 2012, la place d'ACULAR dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

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 20 juin 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ Les inflammations postopératoires en chirurgie de la cataracte se caractérisent par une dégradation marquée de la qualité de vie et, en cas d'évolution, un handicap sensoriel.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif et préventif.
- ▶ Son rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Cette spécialité est un traitement de première intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ACULAR reste important 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 : 65 %**

▶ **Conditionnements**

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

06 ANNEXE: TABLEAU COMPARATIF DU RCP DE ACULAR SUITE AUX MODIFICATIONS DE L'AMM

RCP présenté à la précédente soumission à la Commission	RCP actuellement en vigueur
4.1 Indications	4.1 Indications
Prévention et traitement de l'inflammation oculaire dans les suites immédiates de la chirurgie de la cataracte avec ou sans mise en place d'un implant.	Prévention et traitement de l'inflammation oculaire dans les suites immédiates de la chirurgie de la cataracte avec ou sans mise en place d'un implant. ACULAR est indiqué chez l'adulte.
4.2 Posologie et mode d'administration	4.2 Posologie et mode d'administration
Posologie [...] <u>Utilisation chez l'enfant :</u> La sécurité d'emploi et l'efficacité de ce médicament chez l'enfant de moins de 15 ans n'ont pas été établies. L'emploi de ce médicament n'est donc pas recommandé chez l'enfant de moins de 15 ans.	Posologie [...] <u>Population pédiatrique</u> Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'ACULAR dans la population pédiatrique dans cette indication. Patients âgés Aucune différence en termes de sécurité et d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés et les patients plus jeunes.
Mode d'administration [...]	Mode d'administration [...] En cas d'utilisation concomitante d'ACULAR 0,5%, collyre en solution, avec d'autres produits ophtalmiques topiques, un intervalle d'au moins 5 minutes doit être respecté entre les administrations des deux médicaments.
4.3 Contre-indications	4.3 Contre-indications
<ul style="list-style-type: none"> Hypersensibilité à l'un des constituants. Ce médicament est contre indiqué en cas d'antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise de kétorolac trométhamine ou de substances d'activité proche telles que l'aspirine ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ce médicament est contre indiqué à partir du 6^{ème} mois de grossesse. 	Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Il existe une possibilité de réaction croisée avec l'acide acétylsalicylique ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). C'est la raison pour laquelle, ACULAR 0,5%, collyre en solution est contre-indiqué chez les patients ayant développé des hypersensibilités à ces produits.
4.4 Mises en garde et précautions d'emploi	4.4 Mises en garde et précautions d'emploi
<ul style="list-style-type: none"> No pas injecter, ne pas avaler. Le collyre ne doit pas être administré en injection péri ou intraoculaire. Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une 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. L'administration de ce collyre peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (cf. contre-indications). 	Il est recommandé d'utiliser ACULAR 0,5%, collyre en solution avec précaution chez les patients présentant un risque hémorragique connu ou ayant reçu d'autres traitements susceptibles de prolonger le temps de saignement. Comme les autres AINS, ACULAR 0,5%, collyre en solution peut masquer les signes habituels d'une infection. S'il existe un risque d'infection, un traitement adéquat doit être prescrit. Tous les AINS sont susceptibles de ralentir ou de retarder la cicatrisation des

- En cas de réactions d'hypersensibilité à type de démangeaisons ou 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.
- En cas de risque infectieux, un traitement approprié doit être prescrit.
- Lors du traitement par ACULAR 0,5 POUR CENT collyre, le port des lentilles de contact souples est déconseillé, notamment en raison de la présence de chlorure de benzalkonium.
- En cas de traitement concomitant par un autre collyre, pour éviter la dilution des principes actifs, espacer de 15 minutes les instillations.
- [...]

plaies. L'utilisation concomitante d'AINS et de corticoïdes topiques peut augmenter le risque d'apparition de problèmes de cicatrisation. L'utilisation concomitante d'ACULAR 0,5%, collyre en solution et des corticoïdes topiques doit être effectuée avec précaution chez les patients présentant une prédisposition à la dégradation épithéliale cornéenne.

L'utilisation des AINS topiques peut entraîner une kératite. Chez certains patients, un traitement continu avec des AINS topiques peut entraîner une dégradation de l'épithélium, un amincissement cornéen, une ulcération cornéenne ou une perforation de la cornée. Ces événements peuvent engager le pronostic visuel. Les patients présentant des signes de dégradation épithéliale cornéenne doivent cesser immédiatement d'utiliser les AINS topiques, et surveiller étroitement l'état de leur cornée.

Les AINS topiques doivent être utilisés avec précaution chez les patients ayant subi des chirurgies oculaires lourdes, ou présentant une dénervation cornéenne, des anomalies de l'épithélium cornéen, un diabète, des maladies de la surface oculaire (telles qu'un syndrome de l'œil sec), une polyarthrite rhumatoïde, ou des chirurgies oculaires répétées sur une courte période de temps, car ils pourraient encourir un risque accru d'événements indésirables de la cornée pouvant engager le pronostic visuel.

L'expérience post-commercialisation avec les AINS topiques suggère également qu'une utilisation des AINS topiques plus de 24 heures avant la chirurgie ou plus de 14 jours après la chirurgie pourrait augmenter le risque de survenue et la sévérité des événements indésirables cornéens.

Des cas de bronchospasme ou d'exacerbation d'un asthme ont été rapportés au cours de la surveillance post-commercialisation chez des patients ayant soit une hypersensibilité connue à l'aspirine/aux AINS, soit des antécédents médicaux d'asthme, en association à l'utilisation d'ACULAR 0,5%, collyre en solution, lequel pourrait avoir contribué à la survenue de ces événements. Des précautions sont recommandées pour l'utilisation d'ACULAR 0,5%, collyre en solution chez ces patients (voir rubrique 4.8).

[...]

Les effets indésirables peuvent être réduits en utilisant la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes.

Informations destinées aux porteurs de lentilles de contact

Le conservateur présent dans ACULAR 0,5%, collyre en solution, le chlorure de benzalkonium, peut causer une irritation oculaire et une coloration des lentilles de contact souples. Éviter tout contact avec des lentilles souples. Retirer les

	lentilles de contact avant l'instillation et attendre au moins 15 minutes avant de les remettre.
<p>4.5 Interactions médicamenteuses</p> <p>Bien que le passage systémique soit faible, il convient de tenir compte des interactions observées avec AINS administrés par voie générale :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Risque lié à l'hyperkaliémie : Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie: les sels de potassium, les diurétiques épargneurs de potassium, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), la ciclosporine, le tacrolimus et le triméthoprime. La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs co-associés. Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments sus-cités. • Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire : Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires: l'aspirine et les AINS, la ticlopidine et le elopidrogrel, le tirofiban, l'optifibatide et l'abciximab, l'iloprost. L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine ou analogues (hirudines), aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques et doit être prise en compte en maintenant une surveillance régulière, clinique et biologique. • L'administration simultanée de kétorolac trométhamine avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade. <p>Associations déconseillées</p> <p>+ Autres AINS (y compris l'aspirine à fortes doses) : Augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).</p> <p>+ Anticoagulants oraux : Augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite;</p> <p>+ Héparines à doses curatives ou chez le sujet âgé : Augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastro-duodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.</p> <p>+ Lithium :</p>	<p>4.5 Interactions médicamenteuses</p> <p>Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.</p> <p>ACULAR 0,5%, collyre en solution a été administré, sans mise en évidence de risque particulier de tolérance, avec des médicaments systémiques et ophtalmiques tels que les antibiotiques, les sédatifs, les bêtabloquants, les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, les myotiques, les mydriatiques, les anesthésiques locaux et les cycloplégiques.</p> <p>ACULAR peut ralentir ou retarder la cicatrisation. Les corticoïdes topiques sont également connus pour ralentir ou retarder la cicatrisation. L'utilisation concomitante d'AINS topiques et de corticoïdes topiques peut augmenter le risque de problèmes de cicatrisation (voir rubrique 4.4).</p> <p>En cas d'utilisation concomitante d'ACULAR 0,5%, collyre en solution avec d'autres produits ophtalmiques topiques, un intervalle d'au moins 5 minutes doit être respecté entre les administrations des deux médicaments.</p>

Augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale de lithium).
 Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS;
+ Méthotrexate (utilisé à des doses supérieures à 15 mg/semaine) :
 Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II :

Insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté (diminution de la filtration glomérulaire par diminution de la synthèse des prostaglandines rénales).
 Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur pour les IEC et les inhibiteurs de l'angiotensine II.

Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement;

+ Méthotrexate, utilisé à faibles doses (inférieures à 15 mg/semaine) :

Augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.

Associations à prendre en compte

+ Autres anti-agrégants plaquettaires (ticlopidine, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide et abciximab, iloprost), héparines à doses prophylactiques :

Augmentation du risque hémorragique.

+ Autres hyperkaliémiants (sels de potassium, diurétiques épargneurs de potassium, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs de l'angiotensine II, autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), ciclosporine et tacrolimus, triméthoprime) :

Risque d'hyperkaliémie.

+ Bêta-bloquants :

Réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS);

+ Ciclosporine, tacrolimus :

Risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé;

+ Dispositif intra-utérin :

Risque controversé de diminution d'efficacité du dispositif intra-utérin.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

<p>Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier n'a été signalé. Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.</p> <p>Au cours du 3ème trimestre, tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines peuvent exposer :</p> <ul style="list-style-type: none"> • le fœtus à : <ul style="list-style-type: none"> o une toxicité cardiopulmonaire (hypertension pulmonaire avec fermeture prématurée du canal artériel); o un dysfonctionnement rénal pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale avec oligo-hydramnios. • la mère et l'enfant, en fin de grossesse, à un allongement éventuel du temps de saignement. <p>En dehors d'utilisations obstétricales extrêmement limitées et qui justifient une surveillance spécialisée, la prescription d'A.I.N.S. ne doit être envisagée que si nécessaire pendant les 5 premiers mois de la grossesse. Elle est contre-indiquée à partir du 6ème mois.</p> <p>Allaitement</p> <p>Les A.I.N.S. passant dans le lait maternel, il est déconseillé de les administrer chez la femme qui allaite.</p>	<p>Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du kétorolac trométamol en collyre chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction.</p> <p>L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter négativement la grossesse et/ou le développement embryonnaire/fœtal et/ou le développement post-natal.</p> <p>Bien qu'une exposition systémique très faible soit attendue après l'utilisation de collyre en solution à base de kétorolac trométamol, ACULAR 0,5%, collyre en solution n'est pas recommandé durant la grossesse.</p> <p>Allaitement</p> <p>ACULAR 0,5%, collyre en solution ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Le kétorolac trométamol est excrété dans le lait maternel après administration systémique.</p> <p>Fertilité</p> <p>Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation du kétorolac trométamol sur la fertilité chez l'Homme.</p>
<p>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire et utiliser des machines</p>	<p>4.7 Effets sur l'aptitude à conduire et utiliser des machines</p>
<p>Sans objet.</p>	<p>Une vision trouble transitoire peut survenir après l'instillation de collyre. Ne pas conduire de véhicules ni utiliser de machines dangereuses jusqu'à ce que la vision soit rétablie.</p>
<p>4.8 Effets indésirables</p>	<p>4.8 Effets indésirables</p>
<p>Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques sont ceux survenant habituellement dans ce type de chirurgie. Occasionnellement, ont été signalées des sensations passagères de picotement et de brûlure lors de l'instillation.</p> <p>Des symptômes d'irritation oculaire mineurs ont été également rapportés.</p>	<p>Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'utilisation d'ACULAR 0,5%, collyre en solution sont une sensation transitoire de picotement et de brûlure lors de l'instillation.</p> <p>[...]</p> <p>Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.</p> <p>Affections du système immunitaire</p> <p>Fréquents : Hypersensibilité, y compris réactions allergiques locales</p> <p>Affections du système nerveux</p> <p>Fréquents : Céphalées</p> <p>Affections oculaires</p> <p>Très fréquents : Irritation oculaire (y compris sensation de brûlure)</p>

<p>[...]</p>	<p>Douleur oculaire (y compris picotement) Fréquents : Kératite superficielle (punctiforme) Œdème oculaire et/ou palpébral Prurit oculaire Hyperémie conjonctivale Infection oculaire Inflammation oculaire Iritis Précipités kératiques Hémorragies rétinienne Œdème maculaire cystoïde Traumatisme oculaire Augmentation de la pression intraoculaire Vision floue et/ou diminuée Peu fréquents : Ulcère de la cornée Infiltrats cornéens Sécheresse oculaire Épiphora Fréquence indéterminée : Lésions de la cornée, telles qu'amincissement, érosion, dégradation et perforation épithéliales* <i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i> Fréquence indéterminée : Bronchospasme ou exacerbation d'un asthme**</p> <p>*Il y a eu un nombre limité de notifications spontanées de pharmacovigilance de lésions de la cornée comprenant un amincissement cornéen, une érosion cornéenne, des lésions épithéliales et une perforation de la cornée. Ces événements sont survenus principalement chez des patients ayant utilisé concomitamment des corticoïdes topiques et/ou chez ceux présentant une prédisposition (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).</p> <p>**Des cas de bronchospasme ou d'exacerbation d'un asthme ont été rapportés au cours de la surveillance post-commercialisation chez des patients ayant soit une hypersensibilité connue à l'aspirine/aux AINS, soit des antécédents médicaux d'asthme, en association à l'utilisation d'ACULAR 0,5%, collyre en solution, lequel pourrait avoir contribué à la survenue de ces événements.</p> <p>[...]</p>
<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p>	<p>5.2 Propriétés pharmacocinétiques</p>
<p>L'instillation de deux gouttes (0,1 ml) d'ACULAR 0,5 POUR CENT, collyre dans l'œil 12 heures et 1 heure avant extraction chirurgicale du cristallin, permet d'obtenir des taux moyens de 107 ng/ml de kétorolac trométhamine dans l'humeur aqueuse.</p>	<p>Des solutions de kétorolac trométamol (0,1% ou 0,5%) ou un placebo ont été instillées dans les yeux de patients environ 12 heures et 1 heure avant une chirurgie. Les concentrations de kétorolac dans l'humeur aqueuse prélevée au moment de la chirurgie étaient à la limite inférieure de détection (40 ng/ml) chez</p>

<p>Après instillation d'une goutte (0,05 ml) d'ACULAR 0,5 POUR CENT collyre dans l'œil, 3 fois par jour pendant 21 jours, le kétorolac trométamol n'a pu être détecté, au niveau plasmatique, que dans 19% des cas à partir du 10^{ème} jour de traitement.</p>	<p>1 patient et en deçà de la limite de quantification chez 7 patients ayant reçu 0,1% de kétorolac trométamol. Le taux moyen de kétorolac dans l'humeur aqueuse chez les patients traités par 0,5% de kétorolac trométamol était de 95 ng/ml. Les concentrations de PGE2 dans l'humeur aqueuse étaient de 80 pg/ml, 40 pg/ml et 28 pg/ml chez les patients traités par placebo, 0,1% de kétorolac trométamol et 0,5% de kétorolac trométamol respectivement.</p> <p>Dans une étude de tolérance de 21 jours à dose répétée (x3/j) menée auprès de volontaires sains, seul 1 des 13 sujets présentait un taux plasmatique détectable (0,021 µg/ml) de kétorolac avant la prise suivante. Chez un autre groupe de 13 sujets, seuls 4 sujets ont présenté de très faibles taux plasmatiques de kétorolac (0,011 à 0,023 µg/ml) 15 minutes après l'administration oculaire.</p> <p>Ainsi, la détection de taux plus élevés de kétorolac dans l'humeur aqueuse et de taux plasmatiques très faibles ou indétectables après administration ophtalmique suggère que l'utilisation du kétorolac trométamol par voie ophtalmique pour le traitement de troubles oculaires entraîne une absorption systémique plutôt faible chez les patients.</p>
<p>5.3 Données de sécurité préclinique</p>	<p>5.3 Données de sécurité préclinique</p>
<p>Sans objet.</p>	<p>Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.</p> <p>Des études expérimentales de toxicité aiguë, subaiguë et chronique d'ACULAR 0,5 %, collyre en solution chez l'animal ont établi la sécurité d'emploi du médicament. En outre, l'octoxinol 40 a été évalué séparément en termes de tolérance oculaire. ACULAR s'est avéré non-irritant, n'a pas démontré d'effet anesthésique local, n'a pas influencé la cicatrisation de plaies de la cornée dans des conditions expérimentales chez le lapin, n'a pas favorisé la propagation d'infections oculaires expérimentales de Candida albicans, du virus Herpès simplex de type 1, ou de Pseudomonas aeruginosa chez le lapin, et n'a pas augmenté la pression intraoculaire des yeux sains du lapin.</p>
<p>6.3 Durée de conservation</p>	<p>6.3 Durée de conservation</p>
<p>2 ans.</p>	<p>Avant ouverture : 2 ans. Après ouverture : à utiliser dans les 15 jours après ouverture du flacon.</p>